

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 79103907.6

51 Int. Cl.³: **C 07 D 455/02, A 61 K 31/435**
// (C07D455/00, 235/00)

22 Anmeldetag: 11.10.79

30 Priorität: 13.10.78 CH 10654/78
03.08.79 CH 7156/79

71 Anmelder: **F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.**
Aktiengesellschaft, CH-4002 Basel (CH)

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung: 25.06.80
Patentblatt 80/13

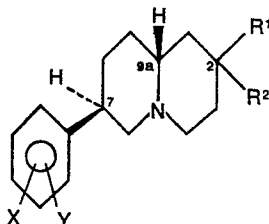
72 Erfinder: **Imhof, René, Dr., In der Kehr, CH-5265 Wittnau (CH)**
Erfinder: **Kyburz, Emilio, Dr., Unterer Rebbergweg 127, CH-4153 Reinach (CH)**

84 Benannte Vertragsstaaten: **AT BE CH DE FR GB IT LU NL SE**

74 Vertreter: **Lederer, Franz, Dr. et al, Patentanwälte Dr. Franz Lederer Reiner F. Meyer Lucile-Grahn-Strasse 22, D-8000 München 80 (DE)**

54 **Neue 7-Phenyl-chinolizidine (I), ihre Herstellung, sie enthaltende Arzneimittel, neue Zwischenprodukte und die Verwendung von (I) zur Bekämpfung von Krankheiten.**

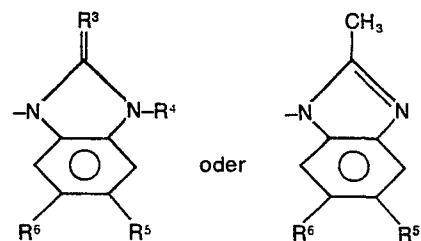
57 Neue Phenyl-chinolizidine der allgemeinen Formel



(I)

worin X, Y, R¹ und R² folgendes bedeuten:

- X Wasserstoff, Fluor, Chlor, nieder-Alkoxy, nieder-Alkyl oder Trifluormethyl,
- Y Wasserstoff, Fluor, Chlor, nieder-Alkoxy oder nieder-Alkyl,
- R¹ Hydroxy, nieder-Alkoxy, Acyloxy oder, falls R² die nachstehend definierte Gruppe A darstellt, Wasserstoff,
- R² nieder-Alkyl, gegebenenfalls durch Halogen, nieder-Alkoxy oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl, oder (falls R¹ = Wasserstoff) eine Gruppe A mit der Bedeutung



A

mit folgender Bedeutung für R³-R⁶:

- R³ Sauerstoff oder Schwefel,
- R⁴ Wasserstoff oder nieder-Alkyl,
- R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander: Wasserstoff, Methyl, Fluor, Chlor, Methoxy, Trifluormethyl oder zusammen -(CH₂)₄-,
- in Form des Racemats oder der Enantiomeren, sowie Säureadditionssalze solcher Verbindungen eignen sich zu Verwendung bei der Behandlung von Krankheiten, insbesondere von Psychosen, Neurosen, Übelkeit oder von Schmerz.

Ferner werden beschrieben ihre Herstellung nach mehreren Verfahren und hiebei verwendete neue Zwischenprodukte.

EP 0 012 170 A1

BEZEICHNUNG GEÄNDERT,
siehe Titelseite

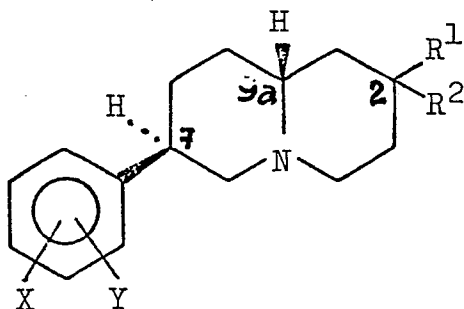
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel, Schweiz

RAN 4085/1

Phenylchinolizidine, entsprechende pharmazeutische Präparate,
die Herstellung der Wirkstoffe, entsprechende Ausgangsver-
bindungen sowie die Verwendung der Wirkstoffe bei der Behand-
lung von Krankheiten.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue pharmakologisch
aktive Phenyl-chinolizidine, ihre Herstellung und Verwendung,
Zwischenprodukte bei der Herstellung der Phenyl-chinolizi-
dine und Arzneimittel enthaltend solche Chinolizidine.

- 5 Die erfindungsgemässen Phenyl-chinolizidine sind Ver-
bindungen der allgemeinen Formel



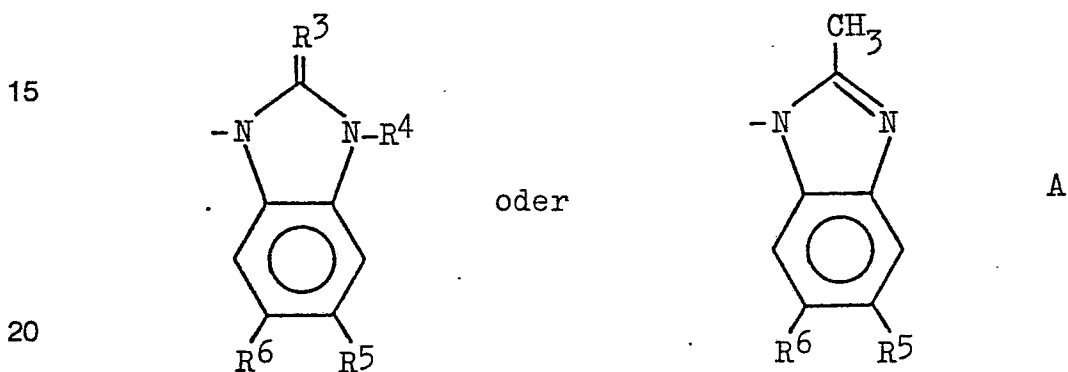
worin X, Y, R¹ und R² folgendes bedeuten:

X: Wasserstoff, Fluor, Chlor, nieder-Alkoxy, nieder-Alkyl oder Trifluormethyl,

Y: Wasserstoff, Fluor, Chlor, nieder-Alkoxy oder
nieder-Alkyl, vorzugsweise Wasserstoff,

R¹: Hydroxy, nieder-Alkoxy, Acyloxy oder, falls R²
die nachstehend definierte Gruppe A darstellt,
Wasserstoff,

R²: nieder-Alkyl, gegebenenfalls durch Halogen,
nieder-Alkoxy oder Trifluormethyl substituiertes
Phenyl, oder (falls R¹ = Wasserstoff) eine Gruppe A
mit der Bedeutung



mit folgender Bedeutung für R³-R⁶:

R³: Sauerstoff oder Schwefel,

R⁴: Wasserstoff oder nieder-Alkyl,

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander: Wasserstoff, Methyl,
Fluor, Chlor, Methoxy, Trifluormethyl oder zusammen
-(CH₂)₄,

in Form des Racemats oder der Enantiomeren, sowie in Form
der freien Basen wie von Säureadditionssalzen.

Wie in der Formel I und in verschiedenen der nachfolgenden Formeln angegeben, befinden sich die Wasserstoffatome in den Stellungen 7 und 9a transständig zueinander, wobei in den Formeln das 9a-Wasserstoffatom willkürlich in β -Stellung und das 7-Wasserstoffatom dementsprechend in α -Stellung angegeben ist. Die erfindungsgemässen Chino-

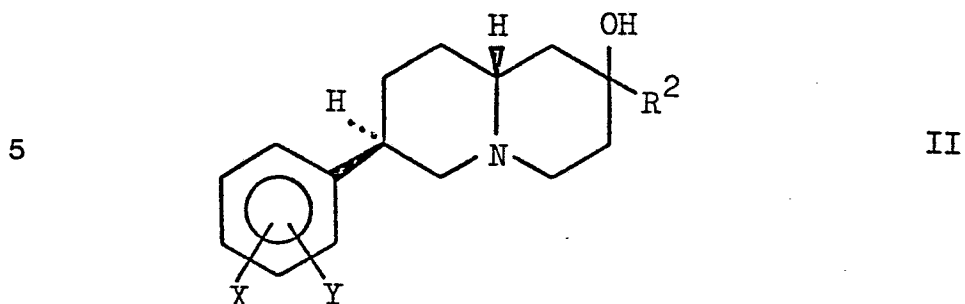
lizidine wie auch die entsprechenden Zwischenprodukte und Ausgangsstoffe sind jedoch nicht auf diese absolute Konfiguration beschränkt, sondern umfassen auch die entsprechenden enantiomeren Formen, also Verbindungen mit Wasserstoff
 5 in 9 α und 7 β , sowie die Racemate dieser beiden enantiomeren Formen. Dasselbe gilt mit Bezug auf die Konfiguration in 2-Stellung des Chinolizidins. Sofern, wie beispielsweise in der nachfolgenden Formel III die 2- und 9 α -Wasserstoffatome in β -Stellung und das 7-Wasserstoffatom in α -Stellung
 10 angegeben ist, so soll damit lediglich die relative Konfiguration an diesen 3 Asymmetriezentren festgelegt werden (9 α H zu 7H: trans; 9 α H zu 2H:cis), jedoch keine Beschränkung auf das eine Enantiomere ausgesprochen sein.

15 Unter nieder-Alkyl- bzw. nieder-Alkoxygruppen sind im vorliegenden Rahmen solche Gruppen zu verstehen, die 1-6, insbesondere 1-4 Atome enthalten, wobei die Gruppen mit 3 und mehr C-Atomen geradkettig oder verzweigt sein können. Die als möglicher R¹-Substituent genannte
 20 Acyloxy-Gruppe kann sich von organischen, gesättigten, gegebenenfalls substituierten Carbonsäuren, insbesondere niedern, gegebenenfalls halogensubstituierten Alkancarbonsäuren, wie der Essigsäure oder der Trifluoressigsäure, ableiten.

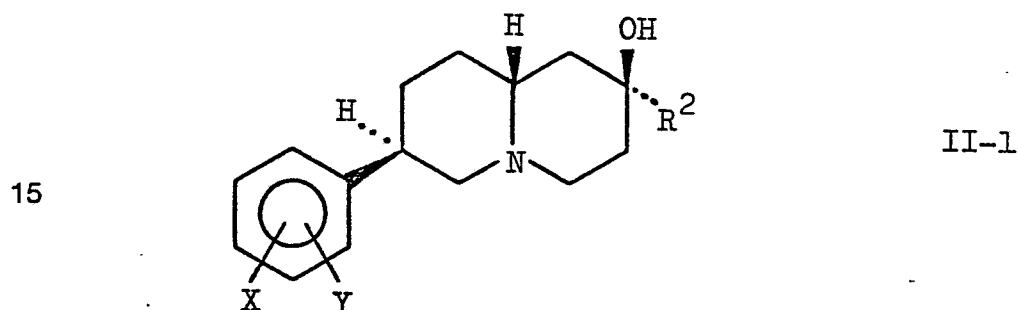
25 Als Säureadditionssalze der erfindungsgemässen Phenylchinolizidine kommen die pharmakologisch verträglichen Salze mit den üblicherweise zur Salzbildung verwendeten organischen und anorganischen Säuren in Betracht. Beispiele
 30 solcher Säuren sind: Mineralsäuren, wie Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Halogenwasserstoffsäuren (z.B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure); organische Säuren, wie Weinsäure, Citronensäure, aliphatische oder aromatische Sulfonsäuren, Maleinsäure, Mandelsäure etc. Die Salzbildung
 35 kann auf an sich bekannte Art erfolgen.

Die Formel I umfasst folgende Untergruppen:

a) die Alkyl- resp. Aryl-carbinole der Formel

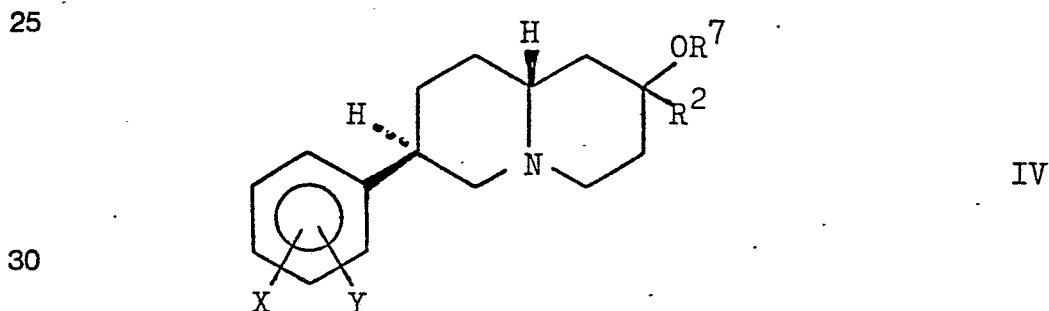


10 bevorzugt diejenigen der Formel



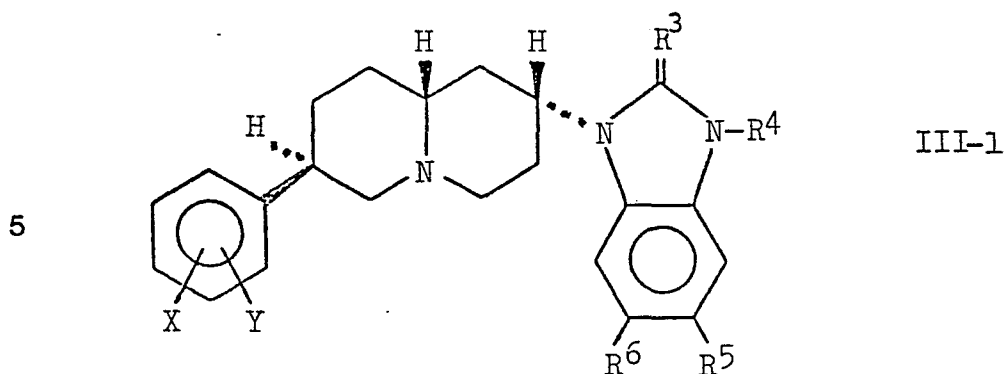
wobei X, Y und R^2 dasselbe wie oben bedeuten,
20 in racemischer Form und in Form der Enantiomeren, sowie
gegebenenfalls in Form von Säureadditionssalzen,

b) die Ester und Aether der sub a) genannten Carbinole,
d.h. die Verbindungen der Formel



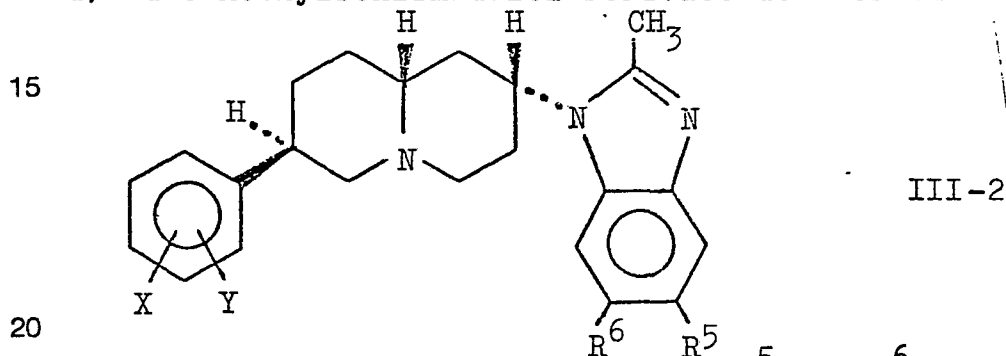
worin X, Y und R^2 dasselbe wie oben bedeuten und R^7
nieder-Alkyl oder Acyl darstellt,
in racemischer Form und in Form der Enantiomeren, sowie
35 gegebenenfalls in Form von Säureadditionssalzen,

c) die Benzimidazolinon(und -thion)-Derivate der Formel



worin X, Y sowie R^3 - R^6 dasselbe wie oben bedeuten,
10 in racemischer Form und in Form der Enantiomeren, sowie
gegebenenfalls in Form von Säureadditionssalzen.

d) die Methylbenzimidazol-Derivate der Formel



mit obiger Bedeutung für X, Y, R^5 und R^6
in racemischer Form und in Form der Enantiomeren, sowie
gegebenenfalls in Form von Säureadditionssalzen.

25 Bevorzugte Verbindungen der Formel II-1 sind dieje-
nigen, in denen R^2 verzweigtes nieder-Alkyl, X Fluor oder
Chlor und Y Wasserstoff, Fluor oder Chlor, wobei X und
Y in ortho- und/oder para-Stellung stehen, dies vorwiegend
wegen ihrer neuroleptischen Wirkung. Besonders bevorzugte
30 Verbindungen der Formel II-1 sind diejenigen, in denen
 R^2 tert. Butyl, X o-Chlor und Y p-Chlor oder R^2 tert. Butyl,
X p-Trifluormethyl und Y Wasserstoff bedeuten.

Die Verbindungen der Formel IV sind vorwiegend wegen
35 ihrer analgetischen Wirkung bevorzugt. Darunter besonders
bevorzugt sind diejenigen, in denen
a) X und Y Wasserstoff, OR^7 gleich wie der 9a-

Wasserstoff orientiertes Acetoxy und R^2 n-Butyl oder

b) X und Y Wasserstoff, OR^7 gleich wie der 9a-Wasserstoff orientiertes Trifluoracetoxy und R^2 tert. Butyl
5 oder

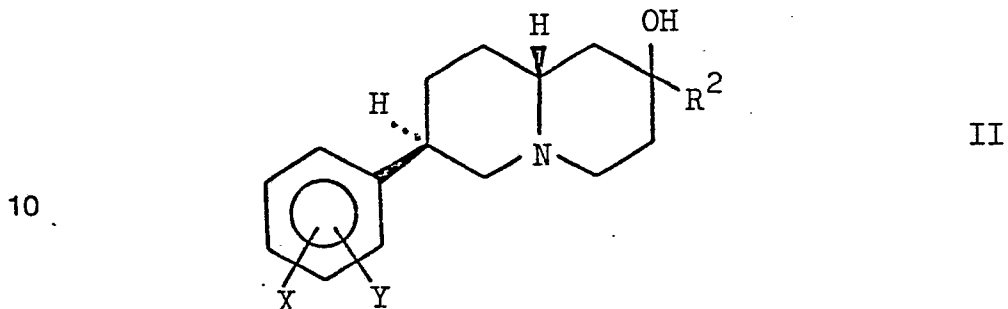
c) X o-Chlor, R^2 wie der 9a-Wasserstoff orientiertes Phenyl und OR^7 Acetoxy bedeuten.

10 Die Verbindungen der Formeln III-1 und III-2 sind vorwiegend neuroleptisch wirksam. Bevorzugt sind die Benzimidozolinon (bzw. -thion)-Derivate der Formel III-1, in denen X Wasserstoff, o-Fluor oder o-Chlor, Y Wasserstoff, R^3 Sauerstoff oder Schwefel, R^4 Wasserstoff, R^5 Fluor, Chlor
15 oder Trifluormethyl und R^6 Wasserstoff, Chlor oder Fluor darstellen. Ferner sind die folgenden Verbindungen der Formel III-1 besonders bevorzugt:

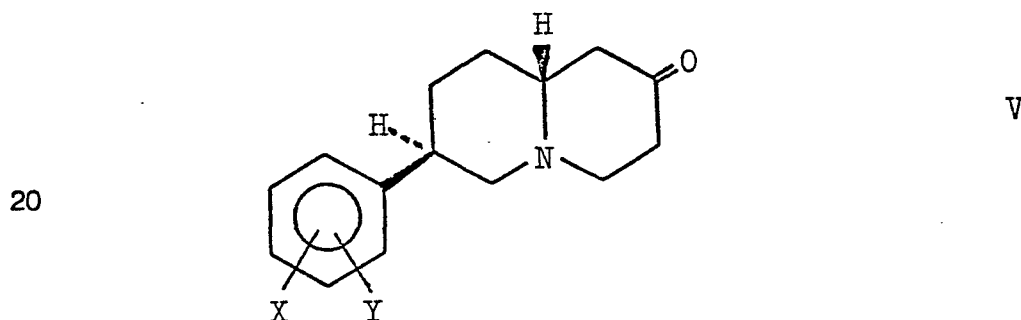
- a) X = o-Cl; Y, R^4 , R^5 , R^6 = H; R^3 = O
20 b) X = o-Cl; Y, R^4 = H; R^3 = O; R^5 , R^6 = CH_3
c) X = o-Cl; Y, R^4 = H; R^3 = O; R^5 , R^6 = Cl
d) X = o-Cl; Y, R^5 , R^6 = H; R^3 = O; R^4 = CH_3
e) X = o-Cl; Y, R^4 , R^6 = H; R^5 = CF_3 ; R^3 = O
f) X = o-Cl; Y, R^4 , R^6 = H; R^5 = Cl; R^3 = O
25 g) X = o-Cl; Y, R^4 , R^6 = H; R^5 = Cl; R^3 = S
h) X = o-Cl; Y, R^4 = H; R^3 = S; R^5 , R^6 = Cl
i) X = o-Cl; Y, R^4 = H; R^3 = O; R^5 und R^6 zusammen
-(CH_2)₄-
j) X = o-F; Y, R^4 = H; R^3 = O; R^5 , R^6 = CH_3
30 k) X = o-F; Y, R^4 = H; R^3 = O; R^5 , R^6 = Cl
l) X = o-F; Y, R^4 = H; R^3 = S; R^5 , R^6 = Cl
m) X = o-F; Y, R^4 = H; R^3 = O; R^5 und R^6 zusammen
-(CH_2)₄-
n) X = o-F; Y, R^4 , R^6 = H; R^5 = CF_3 ; R^3 = O
35 o) X = o-F; Y, R^4 , R^6 = H; R^5 = CF_3 ; R^3 = S
p) X = o-F; Y, R^4 , R^6 = H; R^5 = Cl; R^3 = O
q) X = o-F; Y, R^4 , R^6 = H; R^5 = Cl; R^3 = S.

Die erfindungsgemässen Phenyl-chinolizidine der Formel I mit den oben angegebenen Bedeutungen für X, Y, R¹ und R² können dadurch hergestellt werden, dass man

5 1. zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



worin X, Y und R² dasselbe wie oben bedeuten,
15 entweder a) ein Keton der allgemeinen Formel V

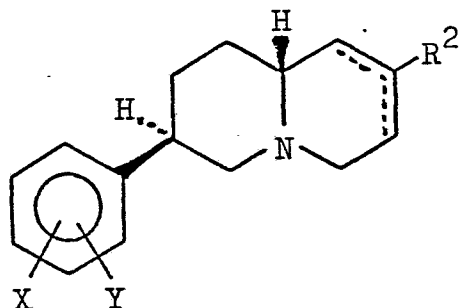


worin X und Y dasselbe wie oben bedeuten,
25 mit einer metallorganischen, den Rest R² liefernden Verbindung umgesetzt, und gegebenenfalls das erhaltene Gemisch der Diastereomeren auf trennt,
oder b) an die Δ^1 - bzw. Δ^2 -Doppelbindung einer Verbindung der allgemeinen Formel

30

35

5

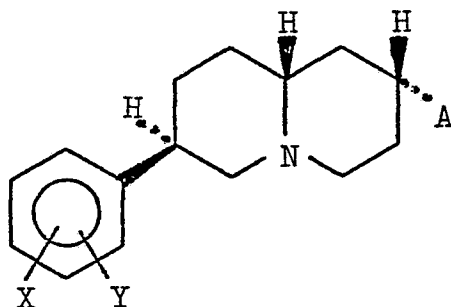


VI

10 worin X, Y und R^2 dasselbe wie oben bedeuten und die
gestrichelte Bindung eine Doppelbindung in 1,2- oder
2,3-Stellung darstellt,
durch Umsetzung mit einem Hydratisierungsmittel Wasser
anlagert, oder dass man

15 2. zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen
Formel

20

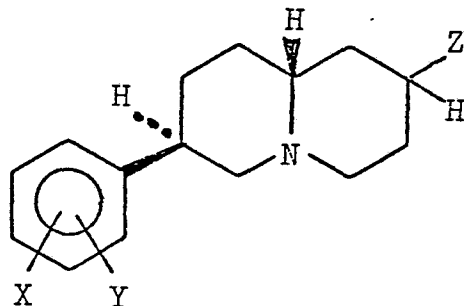


III

25

worin X, Y und A dasselbe wie oben bedeuten,
eine Verbindung der allgemeinen Formel

30



VII

35

worin X und Y dasselbe wie oben bedeuten und Z eine

abspaltbare Gruppe darstellt,
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

H-A

VIII

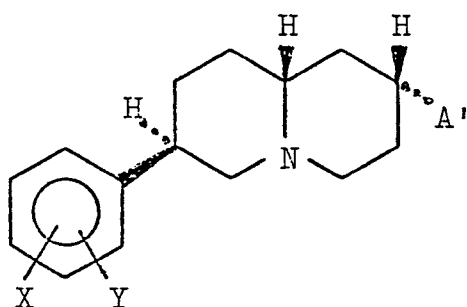
5

worin A dasselbe wie oben bedeutet,
umsetzt, oder dass man

10

3. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel

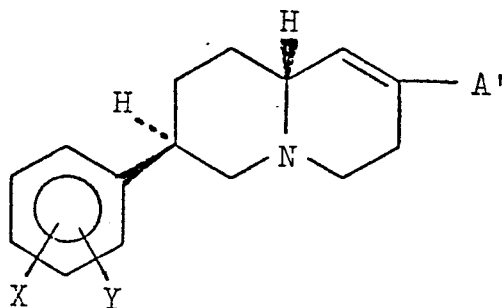
15



III-3

worin X und Y dasselbe wie oben bedeuten und A' wie
20 A ist, wobei jedoch R³ Sauerstoff darstellt,
eine Verbindung der allgemeinen Formel

25



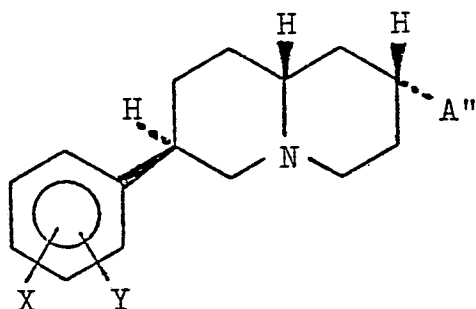
IX

30 worin X, Y und A' dasselbe wie oben bedeuten,
katalytisch hydriert, oder dass man

4. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel

35

5

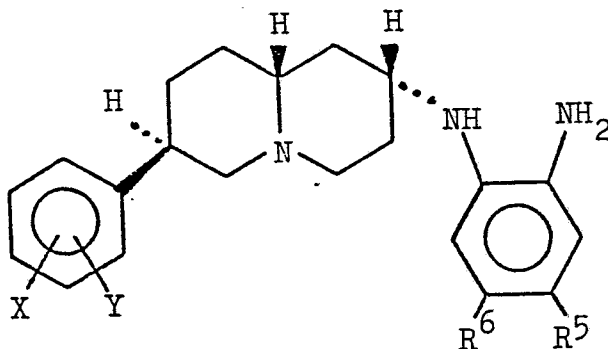


III-4

10

worin X und Y dasselbe wie oben bedeuten und A'' wie A ist, wobei jedoch R³ Sauerstoff und R⁴ Wasserstoff darstellt,
ein Phenylen-diamin der allgemeinen Formel

15

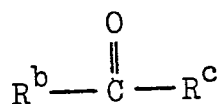


X

20

worin X, Y, R⁵ und R⁶ dasselbe wie oben bedeuten,
mit einem Cyclisierungsmittel der allgemeinen Formel

25

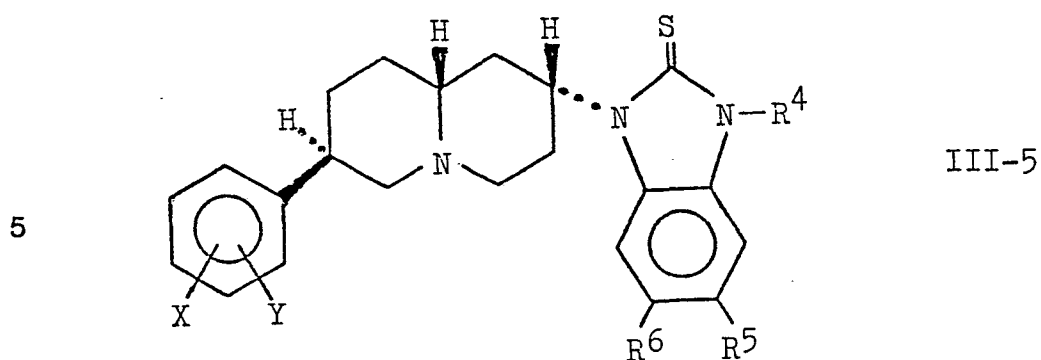


XI

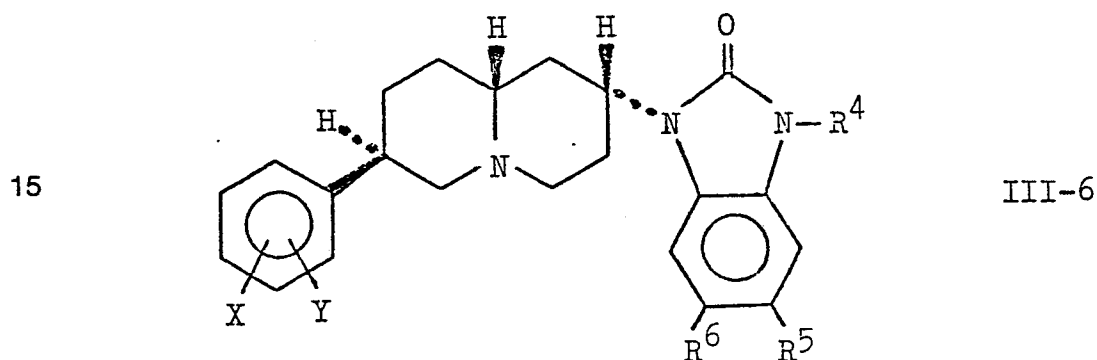
worin R^b und R^c Halogen, Amino oder 1-Imidazolyl bedeuten,
oder mit Essigsäure oder einem Orthoessigsäureester kondensiert, oder dass man

5. zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel

35



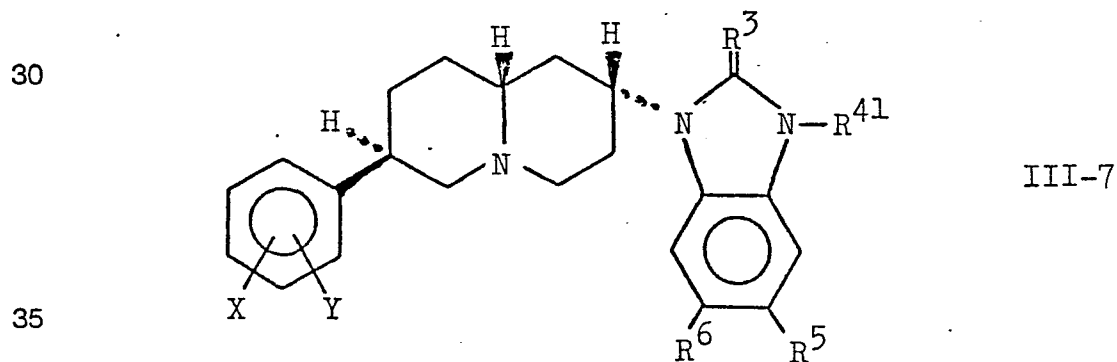
worin X, Y sowie R^4 - R^6 dasselbe wie oben bedeuten,
 10 entweder a) eine entsprechende Oxo-verbindung der allge-
 meinen Formel



20 worin X, Y sowie R^4 - R^6 dasselbe wie oben bedeuten,
 mit P_2S_5 umgesetzt, oder

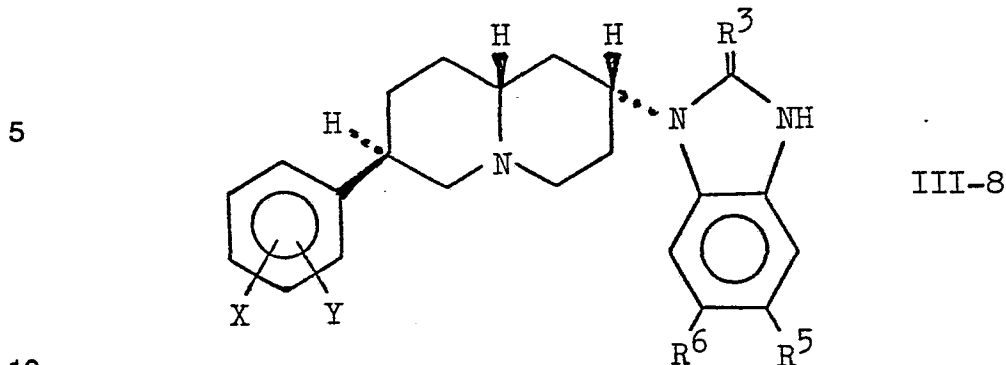
b) ein Phenylen-diamin der obigen allgemeinen Formel X
 mit Thiophosgen, Thiocarbonyldimidazol oder CS_2 umgesetzt
 25 und anschliessend gegebenenfalls N-alkyliert, oder dass
 man

6. zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



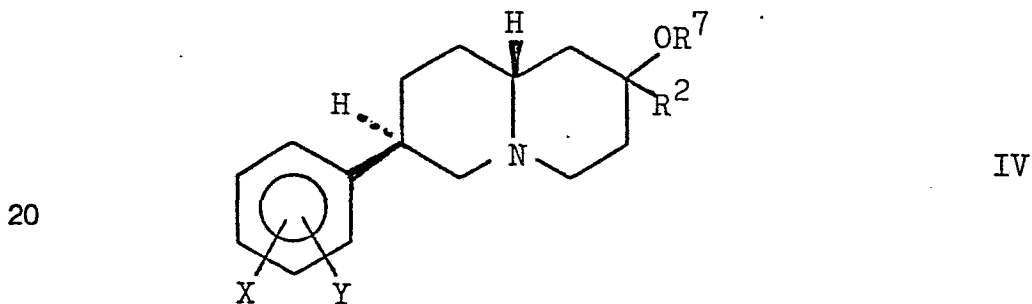
worin X, Y, R^3 , R^5 und R^6 dasselbe wie oben bedeuten

und R^{41} nieder-Alkyl darstellt,
eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin X, Y, R^3 , R^5 und R^6 dasselbe wie oben bedeuten,
N-alkyliert, oder dass man

7. zur Herstellung von Aethern und Estern der allgemeinen
15 Formel



worin X, Y und R^2 dasselbe wie oben bedeuten und R^7
25 nieder-Alkyl oder Acyl darstellt,
einen Alkohol der obigen allgemeinen Formel II mit einem
den Rest R^7 abgebenden Verätherungs- bzw. Veresterungs-
mittel umgesetzt und dass man erhaltene Racemate gegebenen-
falls spaltet und erhaltene Basen gegebenenfalls in Säure-
30 additionssalze überführt.

Sämtliche der in den vorstehenden Verfahrensvarianten
1-7 genannten Reaktionen können nach an sich bekanten Me-
thoden durchgeführt werden.

35

Zur Ueberführung eines Ketons V in ein tertiäres Car-
binol II gemäss der Verfahrensvariante 1a) können die übli-

chen, den Rest R^2 liefernden metallorganischen Verbindungen, wie die entsprechenden Grignard-Verbindungen R^2Mg -Halogen, R^2 -Lithium-Verbindungen oder R^2 -Lithium-Kupfer-Verbindungen verwendet werden.

5

Mit der Carbinolbildung aus dem Keton V tritt ein drittes Asymmetriezentrum (in 2-Stellung) auf. Der neu eintretende Substituent R^2 kann dabei mit Bezug auf das 9a-Wasserstoffatom die cis- und/oder trans-Position einnehmen.

10 So werden z.B. bei der im nachfolgenden Beispiel 3 beschriebenen Umsetzung eines racemischen Ketons V zwei diastereomere Produkte II (je als Racemat) erhalten, während bei der im nachstehenden Beispiel 1 beschriebenen Umsetzung eines racemischen Ketons V von den beiden theoretisch möglichen diastereomeren Racematen II praktisch nur das eine
15 Racemat und zwar dasjenige mit R^2 in trans-Position zum 9a-Wasserstoff, wie dies durch die Formel II-1 ausgedrückt wird, erhalten wird.

20 Erhaltene Diastereomeren-Gemische wie auch erhaltene Racemate lassen sich nach an sich bekannten Methoden auf-trennen bzw. spalten.

Zur Anlagerung von Wasser an die Δ^1 -bzw. Δ^2 -
25 Doppelbindung von Verbindungen der Formel VI gemäss der Verfahrensvariante 1b) kann als Hydratisierungsmittel beispielsweise wässrige Schwefelsäure benützt werden.

Zur Herstellung der Benzimidazol-Derivate III gemäss
30 der Verfahrensvariante 2 kann man eine Verbindung VII, die als abspaltbare Gruppe Z z.B. Cl, Br, Mesyloxy oder Tosyloxy enthält, mit einer Verbindung VIII, vorzugsweise in Form eines Alkalimetallsalzes, umsetzen.

35 Zur Herstellung der Benzimidazolderivate III-3 nach der Verfahrensvariante 3 kann man die Δ^1 -Doppelbindung einer Verbindung IX katalytisch hydrieren, wobei als Kata-

lysatoren übliche Hydrierungskatalysatoren, wie PtO_2 oder Pd/C (z.B. 10o/oig) verwendet werden können.

Zur Herstellung der Benzimidazolderivate III-4 nach
5 der Verfahrensvariante 4 kann man ein Phenylendiamin X
mit einem Cyclisierungsmittel XI, wie z.B. Phosgen, Carbo-
nyldiimidazol oder Harnstoff, kondensieren, wobei ein
Benzimidazolinon-Derivat des Typus III-1 entsteht, oder
auch mit Essigsäure oder einem Orthoessigsäureester, z.B.
10 dem Trimethyl- oder Triäthylester, wobei ein Methylbenzimi-
dazolDerivat des Typus III-2 erhalten wird.

Zur Herstellung der Thione III-3 kann man entweder
gemäss Variante 5a nach an sich bekannten Methoden den
15 Sauerstoff des Imidazolrings einer Oxo-verbindung III-6
mit P_2S_5 gegen Schwefel austauschen, oder gemäss Variante
5b auf an sich bekannte Art ein Phenylendiamin X mit
Thiophosgen, Thiocarbonyldiimidazol oder CS_2 umsetzen.
Die anschliessende, fakultative N-Alkylierung an R^4 er-
20 folgt wie nachstehend für die Verfahrensvariante 6 ange-
geben.

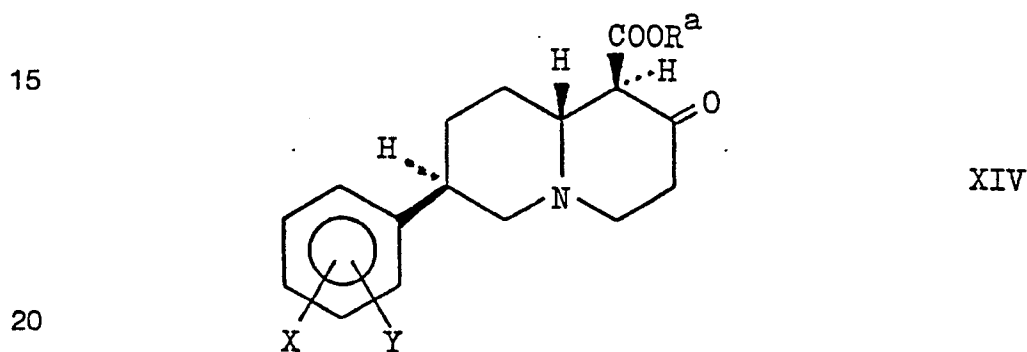
Die Verfahrensvarianten 4 und 5b eignen sich besonders
gut zur Herstellung von Verbindungen III-4 bzw. III-5,
25 worin R^5 von R^6 verschieden ist.

Zur Herstellung von im Imidazolring N-alkylierten
Verbindungen III-7 nach der Verfahrensvariante 6 kann man
ein übliches N-Alkylierungsmittel, wie ein nieder-
30 Alkylhalogenid, z.B. Methyljodid, verwenden.

Zur Herstellung der Aether und Ester IV nach der
Verfahrensvariante 7 kann man auf an sich bekannte Art
ein Carbinol II, z.B. durch Umsetzung mit einem Säurean-
35 hydrid $(\text{R}^7\text{CO})_2\text{O}$ in Gegenwart von Pyridin oder mit einem
Isopropenylester $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{O}-\text{CO}-\text{R}^7$ in Gegenwart von
p-Toluolsulfonsäure, verestern bzw. durch Umsetzung mit

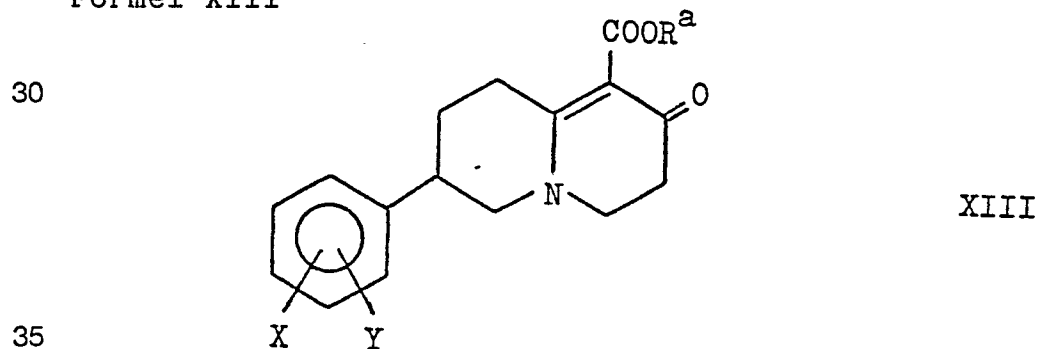
einem nieder-Alkylhalogenid (basische Verätherung) oder einem R^7OH /Schwefelsäure-Gemisch (saure Verätherung) veräthern.

- 5 Die im folgenden als Zwischenprodukte bzw. Ausgangs-
stoffe genannten Verbindungen können, soweit sie nicht
bekannt sind, nach an sich bekannten Methoden hergestellt
werden. So können z.B. die in der Verfahrensvariante 1a)
als Ausgangsmaterial verwendeten Ketone V auf an sich
10 bekannte Art durch Decarboxylierung von β -Keto-estern der
allgemeinen Formel XIV mit der in dieser Formel angege-
benen relativen Konfiguration bezüglich der Positionen
1, 7 und 9a



worin X und Y dasselbe wie oben bedeuten und R^a nie-
der-Alkyl darstellt,
erhalten werden (vgl. z.B. Beispiel 1b).

- 25 Die β -Keto-ester XIV können ihrerseits aus den ent-
sprechenden ungesättigten β -Keto-estern der allgemeinen
Formel XIII



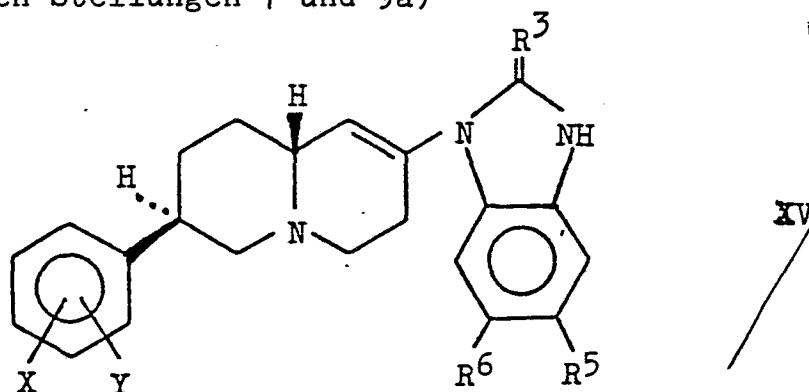
worin X, Y und R² dasselbe wie oben bedeuten,
auf an sich bekannte Art durch Hydrierung erhalten werden
(vgl. z.B. das Beispiel 1c).

5 Die Ester XIII können aus entsprechenden im Phenyl
gegebenenfalls substituierten 5-Phenyl-2-piperidonon nach
an sich bekannten Methoden (vgl. z.B. das Beispiel 1d)
erhalten werden.

10 Die in der Verfahrensvariante 6 als Ausgangsmaterial
genannten Benzimidazoline III-8 können aus den entspre-
chenden ungesättigten Verbindungen der allgemeinen Formel
XV (mit der in dieser Formel angegebenen relativen Konfi-
guration in den Stellungen 7 und 9a)

15

20



worin X, Y, R³, R⁵ und R⁶ dasselbe wie oben bedeuten,
durch Hydrierung erhalten werden.

25

Durch N-Alkylierung von XV wie in Verfahrensvariante
6 erhält man N-alkylierte Ausgangsverbindungen IX.

Die Verbindungen XV können ihrerseits aus den bereits
30 genannten β -Keto-estern XIV nach dem in Beispiel 7b be-
schriebenen Verfahren bzw. in Analogie dazu erhalten
werden.

Die Verbindungen VI und VII können nach dem in den
35 Beispielen 13 und 14 beschriebenen Verfahren bzw. in Ana-
logie dazu erhalten werden.

Die neuen Zwischenprodukte bzw. Ausgangsstoffe der Formeln V, VI, VII, IX, X, XIII, XIV und XV bilden ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

5 Die erfindungsgemässen Phenyl-chinolizidine der Formel I zeichnen sich durch wertvolle pharmakologische Eigenschaften aus. Sie sind neuroleptisch, zentraldämpfend, tran-

10 quillisierend, antiemetisch und/oder analgetisch wirksam und können demgemäss als Antipsychotica bzw. Antiemetica bzw. Analgetica bei der Bekämpfung von Psychosen und Neurosen bzw. von Uebelkeit bzw. von Schmerz Ver-

15 wendung finden.

Die neuroleptischen Eigenschaften der Verbindungen wurden zahlenmässig mit den nachstehend beschriebenen Tests ermittelt:

"Pole Climbing" Test (Ratte)

20 Zur Versuchsdurchführung wurde pro Dosis eine Gruppe von 10 Ratten eingesetzt, die daraufhin trainiert worden waren, durch Hinaufspringen an eine vertikale isolierte Stange im Versuchskäfig, dem unmittelbar nach einem akustischen Signal (konditionierter Reiz), via Bodengitter

25 ausgelösten Elektroschock (unkonditionierter Reiz) zu entkommen. Die Hemmung der konditionierten Reaktion bei 50o/o der Tiere während einer Beobachtungszeit von 6 Stunden wird durch den Parameter ED 50 BCR, die Hemmung der unkonditionierten Reaktion durch den Parameter ED 10 BUR

30 bestimmt.

Spiroperidol-binding Test (in vitro)

In den in vitro Versuchen wurde Kalbsstriatum als

35 Rezeptor verwendet (Lit.: Creese et al., Life Sci. 17, 993 (1975) und analog der von Fields et al., Brain Research 136, 578 (1977) beschriebenen Methoden mit [³H] Spiroperidol

inkubiert. Mit einem Computerprogramm wurde aus 4
verschiedenen Konzentrationen in dreifacher Ausführung
die IC 50 bestimmt, welche die Konzentration der Testsub-
stanz angibt, bei welcher eine 50o/oige Ablösung der spe-
zifischen Bindung von [³H] Spiroperidol am Rezeptor ein-
tritt.

In der nachstehenden Tabelle A sind einige Versuchs-
resultate zusammengestellt.

10

Tabelle A

Verbindung	Pole-Climbing		Spiroperidol- Binding
	BCR	BUR	
	ED ₅₀ i.p. (mg/kg)	ED ₁₀ i.p. (mg/kg)	IC ₅₀ (nano- molar)
rac.-(9aßH)-2α-tert.- 20 Butyl-7ß-(2,4-dichlor- phenyl)octahydro-2H- chinolizin-2-ol • HCl	6,4	5,4	79
(-)-(2S,7R,9aR)-2-tert.- 25 Butyl-7-(2,4-dichlor- phenyl)octahydro-2H- chinolizin-2-ol • HCl	4,7	3,8	41
rac.-1-[(9aßH)-7ß-(o- 30 Chlorphenyl)-octahydro- 2H-chinolizin-2α-yl]- 5,6-dimethyl-2-benz- imidazolinon • HCl	1,75	4,55	5

35

5	rac.-1-[(9aßH)-7ß-(o-Chlorphenyl)-octahydro-2H-chinolizin-2α-yl]-5-trifluormethyl-2-benzimidazolinon • HCl	0,21	0,41	10
10	rac.-1-[(9aßH)-7ß-(o-Fluorphenyl)-octahydro-2H-chinolizin-2α-yl]-5-chlor-2-benzimidazolinon • HCl	0,064	0,175	3,1

Die analgetischen Eigenschaften der Verbindungen wurden zahlenmässig mit den nachstehenden beschriebenen Tests ermittelt:

Writhing Test (Maus)

Zur Durchführung der Versuche wurden 8 männliche Mäuse (20-22 g) pro Dosis eingesetzt. 60 Minuten nach erfolgter oraler Verabreichung der Testsubstanz wurde den Tieren 10 ml/kg der Testlösung intraperitoneal injiziert. Anschliessend an eine Latenzzeit von 5 Minuten wurde die Zahl der Tiere registriert, bei denen während 5 Minuten nicht mehr als 1 charakteristisches Writhing-Symptom (konvulsive Streckbewegung des Körpers) auftrat. Die ED 50 gibt diejenige Dosis an, bei welcher 50o/o der Tiere nicht mehr als 1 Writhing zeigen.

30 Hot-plate Test (Maus)

8 Mäuse (20-22 g) wurden pro Dosis eingesetzt. Die Tiere wurden 60 Minuten nach oraler Gabe der Testsubstanz auf eine erwärmte Metallplatte von $60 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ gesetzt. Unbehandelte Mäuse begannen innerhalb von max. 10 Sekunden ihre Pfoten zu lecken. Die ED 50 ist als jene Dosis definiert, bei der 50o/o der Tiere mit dem Pfotenlecken erst

nach einer Latenzzeit von mehr als 10 Sekunden beginnen.

In der nachstehenden Tabelle B sind einige Versuchsergebnisse zusammengestellt:

5

Tabelle B

Verbindung	Writhing 60'	Hot-plate 60'
	ED ₅₀ p.o. mg/kg	ED ₅₀ p.o. mg/kg
10 (+)-2-Butyloctahydro-7-phenyl-2H-chinolizin-2-ylacetat • HCl	0,19	2,6
15 rac.-(9aßH)-2α-n-Butyl-7ß-phenyl-octahydro-2H-chinolizin-2-yl-acetat • HCl	0,75	25
20 rac.-(9aßH)-2α-tert. Butyl-7ß-phenyl-octahydro-2H-chinolizin-2-yl-trifluoracetat • HCl	8,7	86
25 rac.-(9aßH)-2α-Phenyl-7ß-(m-methoxyphenyl)-octahydro-2H-chinolizin-2-yl-propionat • HCl	2,8	12
30 rac.-(9aßH)-2ß-Phenyl-7ß-(o-chlorphenyl)-octahydro-2H-chinolizin-2-yl-acetat • HCl	116	284

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I in Form des Racemats oder der Enantiomeren, sowie in Form der freien Basen wie von Säureadditionssalzen können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate, Ver-

35

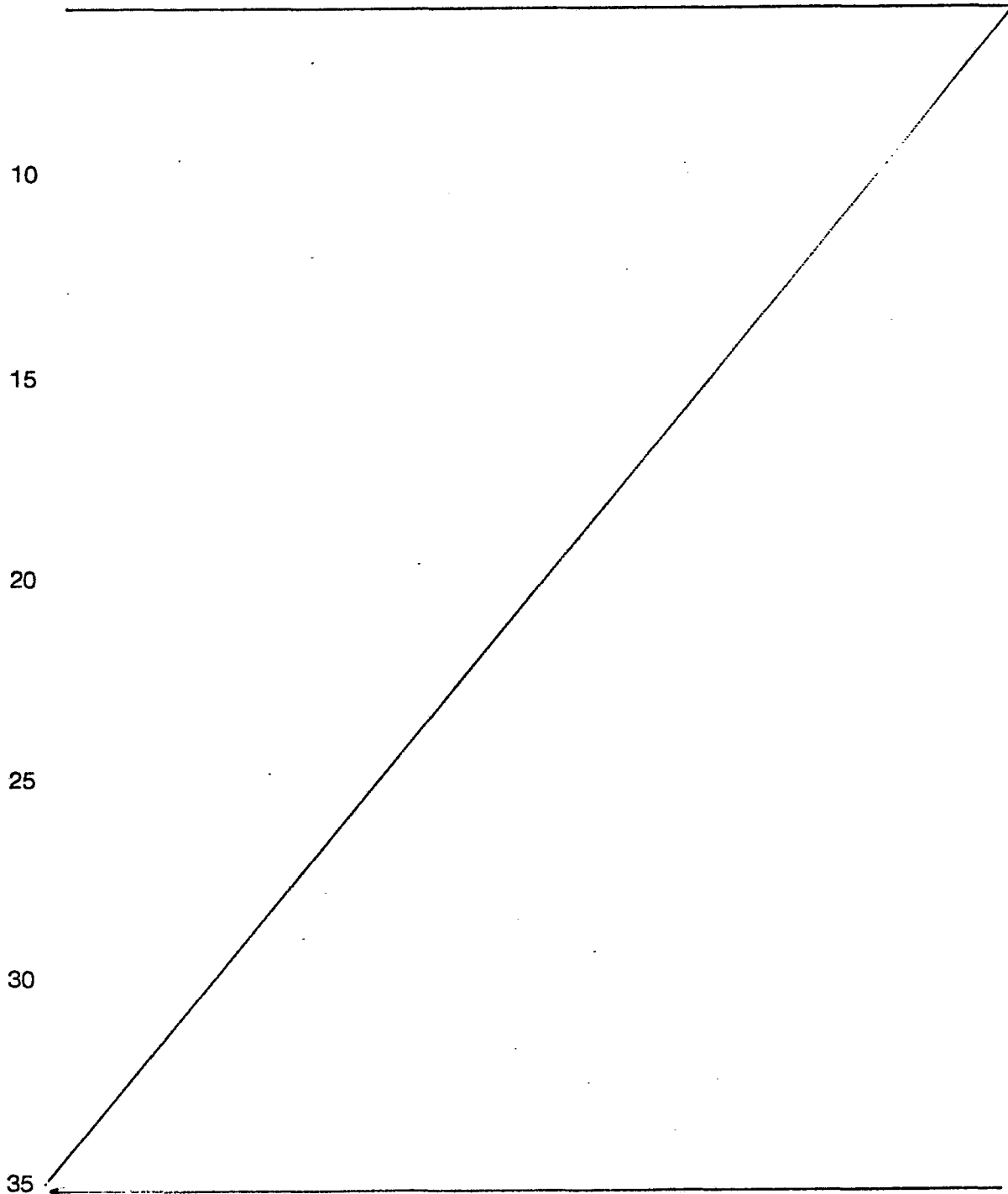
wendung finden. Die pharmazeutischen Präparate können oral, z.B. in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragées, Hart- und Weichgelatinekapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber
5 auch rektal, z.B. in Form von Suppositorien, lokal oder perkutan, z.B. in Form von Salben, Crèmes, Gelées, Lösungen, oder parenteral, z.B. in Form von Injektionslösungen, erfolgen.

10 Zur Herstellung von Tabletten, Lacktabletten, Dragées und Hartgelatinekapseln können die erfindungsgemässen Verbindungen mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Excipientien verabreicht werden. Als solche Excipientien kann man z.B. für Tabletten, Dragées und Hart-
15 gelatinekapseln Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden. Für Weichgelatinekapseln eignen sich als Excipientien z.B. vegetabile Oele, Wachse, Fette, halbfeste und flüssige Polyole etc.; je nach Beschaffenheit des Wirkstoffes sind
20 jedoch bei Weichgelatinekapseln überhaupt keine Excipientien erforderlich. Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als Excipientien z.B. Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glukose und dergleichen. Für Injektionslösungen eignen sich als Excipientien z.B. Wasser,
25 Alkohole, Polyole, Glyzerin, vegetabile Oele etc. Für Suppositorien, lokale oder perkutane Anwendungsformen eignen sich als Excipientien z.B. natürliche oder gehärtete Oele, Wachse, Fette, halbflüssige oder flüssige Polyole und dergleichen.

30

Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösevermittler, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süssmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Ueberzugsmittel oder Antioxidantien
35 enthalten. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

In den genannten pharmazeutischen Präparaten kann die Dosierung etwa im Bereich von 0,5-100 mg liegen. Bei oraler Applikation kommen Wirkstoffmengen von etwa 0,05 mg/kg bis etwa 10 mg/kg pro Tag und bei parenteraler Applikation solche von etwa 0,01 mg/kg bis 1 mg/kg pro Tag in Betracht.



Beispiel 1

- a) Zu einer auf -75°C gekühlten Lösung von tert. Butyllithium in Pentan (100 ml; 1,2 molar) werden unter starkem Rühren 22,2 g rac-(9a β H)-7 β -(o-Chlorphenyl)octahydro-2H-chinolizin-2-on, gelöst in 300 ml absolutem Tetrahydrofuran, tropfenweise unter Argon zugesetzt. Anschliessend belässt man weitere 30 Minuten bei -75°C und arbeitet dann wie folgt auf: Durch Zugabe von 100 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung wird hydrolysiert und dann zwischen Essigester und Wasser verteilt. Nach nochmaliger Extraktion mit Essigester trocknet man die gesamte organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft ein. Aus dem Rückstand kann das Endprodukt (rac-(9a β H)-2 α -tert. Butyl-7 β -(o-chlorphenyl)octahydro-2H-chinolizin-2-ol) aus 1400 ml Essigester durch Einleiten von gasförmigem Chlorwasserstoff als HCl-Salz kristallisiert werden: Ausbeute 20,4 g (71%). Smp. $276-278^{\circ}\text{C}$. Als Variante zu diesem Reinigungsverfahren kann der Rückstand an Kieselgel mit Aether-Hexan = 1:1 chromatographiert werden.
- Wenn anstelle von rac-(9a β H)-7 β -(o-Chlorphenyl)octahydro-2H-chinolizin-2-on äquimolare Mengen entsprechend substituierter Ketone zur Reaktion eingesetzt werden, können folgende tert. Butylcarbinole erhalten werden:

Tabelle 1

- rac-(9a β H)-2 α -tert. Butyl-7 β -(R_a)octahydro-2H-chinolizin-2-ol:

			<u>Smp. $^{\circ}\text{C}$</u>
	R _a = phenyl	HCl-Salz	230 (Zers.)
	p-chlorphenyl	"	286 - 288
30	2,4-dichlorphenyl	"	270 - 272
	2,6-dichlorphenyl	"	262 - 263
	p-trifluormethylphenyl	"	285 - 286

Wenn anstelle von tert. Butyllithium äquimolare Mengen analoger Alkyl- oder Aryllithium-Reagenzien mit den entsprechenden Ketonen umgesetzt werden, können folgende Carbinole erhalten werden:

5

Tabelle 2

rac-(9aβH)-(R_b)-7β-(R_a)octahydro-2H-chinolizin-2-ol:

				<u>Smp. °C</u>
	R _b = 2α-sec.-Butyl	R _a = 2,4-dichlorphenyl	HCl-Salz	244-246
	2α-n-Butyl	"	"	227-230
10	2α-iso-Propyl	"	"	201-205
	2(α+β)-Methyl	"	"	149-151
	2α-n-Butyl	phenyl	Base	100-102
	2α-phenyl	o-chlorphenyl	HCl-Salz	266-267
	2β-phenyl	"	"	175° amorph
15	2α-phenyl	m-methoxyphenyl	Base	153-155
	2β-phenyl	"	"	122-124
	2α-phenyl	phenyl	"	156-158
	2β-phenyl	"	"	99-102
	2α-m-Methoxyphenyl	"	¹ H-NMR (CDCl ₃): 3,77(s)	
20	2β- "	"	¹ H-NMR (CDCl ₃): 3,82(s)	
	2α-p-chlorphenyl	"	HCl-Salz	249-250
	2α-m-trifluormethyl-phenyl	p-chlorphenyl	Base	119-123
	2β-m-trifluormethyl-phenyl	"	"	122-124
25				

b) Das als Ausgangsmaterial verwendete rac-(9aβH)-7β-(o-Chlorphenyl)octahydro-2H-chinolizin-2-on kann wie folgt erhalten werden:

76,2 g Methyl-rac-(1αH,9aβH)-7β-(o-chlorphenyl)octahydro-2-oxo-2H-chinolizin-1-carboxylat werden in 1,2 l 6N Salzsäure gelöst und 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Die abgekühlte Reaktionslösung wird anschliessend auf Eis

30

gegossen und mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt. Extraktion mit 3 x 500 ml Methylenchlorid und Eindampfen der über Magnesiumsulfat getrockneten organischen Phase ergeben 68 g Rohprodukt. Aus Aether-Hexan können 50,4 g
 5 rac-(9a β H)-7 β -(o-Chlorphenyl)octahydro-2H-chinolizin-2-on kristallisiert werden. Smp. 80-82°C (81%).

Wenn anstelle von Methyl-rac-(1 α H,9a β H-7 β -(o-chlorphenyl)octahydro-2-oxo-2H-chinolizin-1-carboxylat äquimolare Mengen entsprechend substituierter β -Ketoester
 10 decarboxyliert werden, erhält man folgende Produkte:

Tabelle 3

rac-(9a β H)-7 β -(R_a)octahydro-2H-chinolizin-2-on:

		Smp. °C
	R _a = phenyl	71- 72
15	p-chlorphenyl	80- 82
	p-trifluormethylphenyl	103-104
	o-methylphenyl	IR(Film) 1726 cm ⁻¹
	m-methoxyphenyl	IR(Film) 1726 cm ⁻¹
	2,4-dichlorphenyl	116-117
20	2,6-dichlorphenyl	116-118
	o-fluorphenyl	74- 76

c) Das im Absatz 1b) als Ausgangsmaterial verwendete Octahydro-carboxylat kann seinerseits aus dem entsprechenden Hexahydro-carboxylat wie folgt erhalten werden:

25 180 g Methyl-rac-7-(o-chlorphenyl)-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2-oxo-2H-chinolizin-1-carboxylat suspendiert man in 3,6 l Monoglym(Dimethoxyäthan), kühlt auf -30°C und addiert unter Rühren 1,33 l DIBAH (Diisobutylaluminiumhydrid, 20%ige Lösung in Toluol). Anschliessend wird 1 Stunde bei -20 bis -30°C
 30 gerührt und dann bei dieser Temperatur mit 1,72 l 2N Natronlauge hydrolysiert. Zur Aufarbeitung verteilt man zwischen 25 l Wasser und 20 l Chloroform; die organische Phase wird nochmals mit 2 x 5 l Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft: 185,2 g Roh-

produkt. Aus Aether-Hexan können 109 g Produkt kristallisiert werden. Durch Chromatographie der Mutterlauge an 1 kg Kieselgel mit Essigester werden nochmals 37 g Produkt erhalten. Gesamtausbeute an Methyl-rac-(1 α H,9 α β H)-7 β -(o-chlorphenyl)-octahydro-2-oxo-2H-chinolizin-1-carboxylat: 136 g (81%), Smp. 122-124°C.

Wenn anstelle von Methyl-rac-7-(o-chlorphenyl)-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2-oxo-2H-chinolizin-1-carboxylat äquimolare Mengen entsprechend substituierter Edukte mit DIBAH reduziert werden, gelangt man zu folgenden Verbindungen:

Tabelle 4

Methyl-rac-(1 α H,9 α β H)-7 β -(R_a)octahydro-2-oxo-2H-chinolizin-1-carboxylat:

		Smp. °C
	R _a = phenyl	114- 116
15	p-chlorphenyl	102-105
	p-trifluormethylphenyl	108-111
	o-methylphenyl	94- 98
	m-methoxyphenyl	IR(Film): 1752,1723, 1660 cm ⁻¹
20	2,4-dichlorphenyl	116-118
	2,6-dichlorphenyl	130-131
	o-fluorphenyl	109-110

d) Das im Absatz 1c) als Ausgangsmaterial verwendete Hexahydro-carboxylat kann seinerseits wie folgt erhalten werden:

150 g 5-(o-Chlorphenyl)-2-piperidon werden in 2 l Methylenchlorid gelöst und zu 410 g Triäthylloxonium-tetrafluorborat (Meerweinsalz) in 1 l Methylenchlorid bei Zimmertemperatur unter Rühren innerhalb von 60 Minuten zugetropft. Anschliessend kocht man 4 Stunden am Rückfluss und belässt weitere 15 Stunden bei Zimmertemperatur. In die auf 0°C gekühlte Lösung werden sodann 372 g Kaliumcarbonat in 370 ml Wasser zugetropft, wobei intensiv gerührt wird. Man lässt weitere 2 Stunden bei Zimmertemperatur rühren, dekantiert anschliessend die Methylenchlorid-Phase und extrahiert den Rückstand mit 2 x 500 ml Methylenchlorid.

Die über Kaliumcarbonat getrocknete Methylenchlorid-Phase wird zu einem öligen, teils kristallinen Rückstand eingengt, sodann in 1 l Hexan aufgekocht und heiss filtriert. Aus dem Filtrat werden nach dem Abdampfen des Hexans 151,4 g des öligen Lactimäthers erhalten: 3-(o-Chlorphenyl)-6-äthoxy-2,3,4,5-tetrahydropyridin (IR(Film): 1684 cm^{-1}).

Man löst den Lactimäther (151,4 g) in 1,4 l Methanol, gibt 1,3 g wasserfreie p-Toluolsulfonsäure zu und addiert innerhalb von 60 Minuten 85 g 3-Oxo-5-pentensäure-methylester(Nazarov-Reagens). Nach 20 Stunden bei Raumtemperatur werden die leichtflüchtigen Anteile im Vakuum entfernt, der Rückstand anschliessend in Methylenchlorid aufgenommen und mit 500 ml ges. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen. Die über Magnesiumsulfat getrocknete Methylenchlorid-Phase wird wiederum eingengt und der Rückstand aus Essigester-Aether = 4:1 (800 ml) kristallisiert. Man erhält 123,7 g (54%) Methyl-rac-7-(o-chlorphenyl)-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2-oxo-2H-chinolizin-1-carboxylat. Smp. 145-147°C.

Wenn anstelle von 5-(o-Chlorphenyl)-2-piperidon äquimolare Mengen entsprechend substituierter Piperidone verwendet werden, erhält man die folgenden Verbindungen:

Tabelle 5

Methyl-rac-7-(R_a)-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2-oxo-2H-chinolizin-1-carboxylat:

	<u>Smp. °C</u>
25	
R _a = phenyl	148-149
p-chlorphenyl	185-187
p-trifluormethylphenyl	144-145
o-methylphenyl	183-184
30 m-methoxyphenyl	133-134
2,4-dichlorphenyl	153-155
2,6-dichlorphenyl	159-162
o-fluorphenyl	165-167

Beispiel 2

Eine Lösung von 12,2 g rac-(9a β H)-2 α -tert. Butyl-7 β -(2,4-dichlorphenyl)octahydro-2H-chinolizin-2-ol in 80 ml Methanol wird mit einer Lösung von 13,3 g (+)-2,2'-(1,1'-Binaphthyl)-phosphorsäure in 250 ml Methanol und 250 ml Methylenchlorid versetzt. Die ausgefallene Gallerte bringt man mit 1,2 l heissem Methanol in Lösung und dampft anschliessend bis auf ein Volumen von 500 ml ein, worauf bei 0°C das (+)-Phosphat auskristallisiert: 8,7 g (72,5%), Smp. 288-290°C. Aus dem (+)-Phosphat kann die (+)-Base [(+) (2R,7S,9aS)-2-tert. Butyl-7-(2,4-dichlorphenyl)octahydro-2H-chinolizin-2-ol] (4,2 g) mit Ammoniak freigesetzt werden, die in 50 ml Aethanol gelöst und mit 2,5 ml 5N Chlorwasserstoff in Aethanol versetzt bei 0°C 4,0 g (+)-HCl-Salz liefert: Smp. 275-276°C $[\alpha]_D = +23,1^\circ$ (c = 1% in Methanol).

Die Mutterlauge aus der Kristallisation des (+)-Phosphates wird mit konz. Ammoniak basisch gestellt und mit Essigester-Aether = 1:1 extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft: 7,7 g. Diese Base bringt man mit 50 ml Methanol in Lösung und addiert 7,33 g (-)-2,2'-(1,1'-Binaphthyl)-phosphorsäure in 200 ml Methanol und 200 ml Methylenchlorid. Dann wird auf 250 ml eingeeengt, 250 ml Aceton addiert und auf 0°C kalt gestellt. Es kristallisieren 8,2 g (-)-Phosphat aus: Smp. 279-281°C. Die daraus mit Ammoniak freigesetzte Base [(-) (2S,7R,9aR)-2-tert. Butyl-7-(2,4-dichlorphenyl)octahydro-2H-chinolizin-2-ol] (4,2 g) wird in 50 ml Aethanol gelöst und mit 2,5 ml 5N Chlorwasserstoff in Aethanol versetzt. Bei 0°C kristallisieren 4,1 g (-)-HCl-Salz aus: Smp. 275-276°C, $[\alpha]_D = -23,1^\circ$ (c = 1% in Methanol).

Analog können die folgenden Enantiomeren durch Spaltung des entsprechenden Racemats isoliert werden:

(+)-2-Butyloctahydro-7-phenyl-2H-chinolizin-2-ol; Base
Smp. 99-101°C

(-)-2-Butyloctahydro-7-phenyl-2H-chinolizin-2-ol; Base
Smp. 99-101°C.

5

Beispiel 3

Aus 0,54 g Magnesiumspänen in 5 ml abs. Aether und 5 g
m-Brombenzotrifluorid in 10 ml Aether wird zunächst das
Grignard-Reagens durch 2-stündiges Kochen unter Rück-
fluss hergestellt. Zu der auf 0°C abgekühlten Suspension
10 gibt man anschliessend 2,64 g rac-(9aβH)-7β-(p-Chlor-
phenyl)octahydro-2H-chinolizin-2-on (erhalten gem. Bei-
spiel 1b) in 25 ml abs. Aether tropfenweise zu und rührt
eine weitere Stunde bei Raumtemperatur unter Argon.
Zur Hydrolyse wird mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung
15 versetzt und das Reaktionsprodukt mit Methylenchlorid
extrahiert. Die mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung
gewaschene organische Phase wird über Magnesiumsulfat ge-
trocknet und eingedampft: Ausbeute 4,60 g. Dieser Rück-
stand ergibt nach Chromatographie an Kieselgel mit Essig-
20 ester-Methanol 2 diastereomere Produkte:

1,4 g rac-(9aβH)-2α-(m-Trifluormethylphenyl)-7β-(p-
chlorophenyl)octahydro-2H-chinolizin-2-ol,
Smp.: 119-123°C (34%)

1,2 g rac-(9aβH)-2β-(m-Trifluormethylphenyl)-7β-(p-
25 chlorophenyl)octahydro-2H-chinolizin-2-ol,
Smp.: 122-124°C (29%)

Wenn äquimolare Mengen analoger Alkyl- oder Aryl-
lithium-Reagenzien verwendet werden, können die in Bei-
spiel 1a, Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen erhalten
30 werden.

Beispiel 4

20,0 g rac-(9a β H)-2 α -tert. Butyl-7 β -(o-chlorphenyl) octahydro-2H-chinolizin-2-ol (erhalten gemäss Beispiel 1a) löst man in 130 ml Isopropenylacetat und addiert 11,7 g
 5 wasserfreie p-Toluolsulfonsäure. Darauf wird 1 Stunde unter Rühren am Rückfluss gekocht (Argon). Nach Abkühlen der Reaktionslösung werden noch 20 ml Aether zugegeben. Die Lösung wird 2 Stunden stehen gelassen und dann das ausgefallene p-Toluolsulfonat des Produkts abfiltriert und
 10 getrocknet: 22,5 g. Aus dem p-Toluolsulfonat kann die Base (rac-(9a β H)-2 α -tert. Butyl-7 β -(o-chlorphenyl) octahydro-2H-chinolizin-2-yl-acetat) mit Natriumbicarbonat-Lösung freigesetzt werden: 15,8 g. (70%). HCl-Salz Smp. 241-242°C.

Wenn äquimolare Mengen der im Beispiel 1a aufgeführten Alkylcarbinole zur Reaktion eingesetzt werden, können die in Tabelle 6 angegebenen Acetate erhalten werden:

Tabelle 6

rac-(9a β H)-2 α -(R_b)-7 β -(R_a) octahydro-2H-chinolizin-2-yl-acetat:

			Smp. °C
20	R _b = tert. Butyl	R _a = phenyl	HCl-Salz 247-248
	" "	p-chlorphenyl	" 244-246
	" "	2,4-dichlor-phenyl	" 246-247
25	n-Butyl	phenyl	" 248-250

(+)-(2-Butyloctahydro-7-phenyl-2H-chinolizin-2-yl-acetat).
 HCl, 242-243°C

(-)-(2-Butyloctahydro-7-phenyl-2H-chinolizin-2-yl-acetat).
 HCl, 242-243°C

Beispiel 5

5,0 g rac-(9a β H)-2 α -tert. Butyl-7 β -(o-chlorphenyl)octahydro-2H-chinolizin-2-ol werden in 20 ml Pyridin gelöst und innerhalb von 15 Minuten tropfenweise mit 20 ml Trifluoracetanhydrid bei Raumtemperatur versetzt. Nach 22 Stunden bei Raumtemperatur dampft man die Lösung im Vakuum ein, löst den Rückstand in 50 ml Toluol und engt wiederum ein. Anschliessend wird der ölige Rückstand an 100 g Kieselgel mit Essigester chromatographiert. Das Eluat liefert 5,4 g (83,5%) der Produkt-Base (rac-(9a β H)-2 α -tert. Butyl-7 β -(o-chlorphenyl)octahydro-2H-chinolizin-2-yl-trifluoroacetat). HCl-Salz Smp. 172-173°C.

Wenn äquimolare Mengen der in den Beispielen 1a und 3 aufgeführten Alkyl- oder Arylcarbinole zur Reaktion verwendet werden, können die in Tabelle 7 aufgeführten Trifluoroacetate erhalten werden:

Tabelle 7

rac-(9a β H)-(R_b)-7 β -(R_a)octahydro-2H-chinolizin-2-yl-trifluoroacetat:

			Smp. °C
20	R _b = 2 α -tert. Butyl	R _a = phenyl	HCl-Salz 170-172
	2 α -phenyl	phenyl	" 164-166

Wenn anstelle von Trifluoracetanhydrid äquimolare Mengen der in den Beispielen 1a und 3 aufgeführten Alkyl- oder Arylcarbinole mit analogen Carbonsäureanhydriden umgesetzt werden, gelangt man zu folgenden Carbinolacylaten:

Tabelle 8

rac-(9a β H)-(R_b)-7 β -(R_a)octahydro-2H-chinolizin-2-yl-(R_c):

				HCl-	Smp. °C
	R _b = 2 α -phenyl	R _a = o-chlorphenyl	C = acetat	Salz	220-222
5	2 β - "	"	"	"	218-220
	2 α - "	phenyl	propionat	"	242-243
	2 α - "	m-methoxy-phenyl	"	"	212-214
	2 β - "	"	"	"	233-235
10	2 α -m-methoxy-phenyl	phenyl	"	"	233-234
	2 β - "	"	"	Oxalat	120-122

Beispiel 6

a) 3,0 g rac-(9a β H)-2 β -phenyl-7 β -(o-chlorphenyl)octahydro-2H-chinolizin-2-ol (erhalten gem. Beispiel 1a) löst man in 75 ml Methanol und versetzt innerhalb von 15 Minuten mit 15 ml konz. Schwefelsäure (96%) und kocht dann 2 Stunden am Rückfluss. Die abgekühlte Reaktionslösung wird auf konz. Natronlauge/Eis gegossen und mit Essigester (3 x 200 ml) extrahiert. Die über Magnesiumsulfat getrocknete organische Phase ergibt nach dem Einengen 3,2 g Rohprodukt, das an 300 g Kieselgel mit Hexan-Aether chromatographiert wird: 1,7 g (54%) rac-(9a β H)-2 β -Methoxy-2-phenyl-7 β -(o-chlorphenyl)octahydro-2H-chinolizin. HCl-Salz, Smp. 258-260°C.

25 Wenn anstelle von rac-(9a β H)-2 β -phenyl-7 β -(o-chlorphenyl)octahydro-2H-chinolizin-2-ol entsprechend substituierte Arylcarbinole mit C₁-C₄-Alkoholen zur Reaktion gebracht werden, erhält man folgende O-(C₁-C₄)Alkyl-Verbindungen:

Tabelle 9

rac-(9a β H)-2 β -(R_b)-2-phenyl-7 β -(R_a)octahydro-2H-chinolizin:

			<u>Smp. °C</u>
	R _b = methoxy	R _a = phenyl	HCl-Salz 277-279
5	aethoxy	"	" 254-255

- b) 0,5 g rac-(9a β H)-2 α -phenyl-7 β -(o-chlorphenyl)octahydro-2H-chinolizin-2-ol (erhalten gem. Beispiel 1a) werden in 5 ml HMPA (Hexamethyl-phosphorsäuretriamid) gelöst und bei 0°C mit 0,1 g Natriumhydrid (50-60% in Mineralöl) versetzt. Man rührt 1/2 Stunde bei 0°C und fügt dann 0,2 ml Methyljodid zu. Anschliessend wird 15 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung giesst man auf 50 ml Wasser und extrahiert 2 x mit 50 ml Essigester. Die Essigesterphase wird zusätzlich 3 x mit je 50 ml Wasser gewaschen, anschliessend über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Chromatographie an 50 g Kieselgel mit Hexan-Aether ergibt 0,2 g (38%) rac-(9a β H)-2 β -Methoxy-2-phenyl-7 β -(o-chlorphenyl)octahydro-2H-chinolizin. HCl-Salz, Smp. 258-260°C.

Beispiel 7

- a) Eine Lösung von 7,45 g rac-1-(7 β)-(o-Chlorphenyl)-3,6,7,8,9,9a β -hexahydro-4H-chinolizin-2-yl)-5,6-dimethyl-2-benzimidazolinon in 30 ml konz. Schwefelsäure und 300 ml abs. Aethanol wird mit 0,40 g Platinoxid während 6 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Anschliessend filtriert man vom Katalysator ab, dampft das Filtrat ein und verteilt den Rückstand zwischen Chloroform und 2N Natronlauge. Die über Kaliumcarbonat getrocknete Chloroformphase ergibt nach dem Eindampfen 7,5 g Rohprodukt. Zur Reinigung wird das HCl-Salz aus Methanol-Aether kristallisiert: 6,7 g (90%) rac-1-((9a β H)-7 β -(o-Chlorphenyl)octahydro-2H-chinolizin-2 α -yl)-5,6-dimethyl-2-benzimidazolinon-hydrochlorid,

Smp.: 310°C. Als Variante zu diesem Reinigungsverfahren kann die Base an Kieselgel mit Methylenchlorid-Methanol chromatographiert werden. Smp. Base: 268-272°C.

Wenn anstelle von rac-1-(7β-(o-Chlorphenyl)-3,6,7,8,9, 5 9αβ-hexahydro-4H-chinolizin-2α-yl)-5,6-dimethyl-2-benzimidazolinon äquimolare Mengen entsprechend substituierter Edukte mit den in Tabelle 10 angegebenen Katalysatoren hydriert werden, gelangt man zu folgenden Produkten:

Tabelle 10

10 rac-1-((9αβH)-7β-(R_a)octahydro-2H-chinolizin-2α-yl)-
(B)-2-benzimidazolinon:

			<u>Katalysator:</u>	<u>Smp. °C</u>
	R _a = o-Chlorphenyl	B = 5,6-dichlor	PtO ₂ HCl-Salz	300-305
	"	5,6-H	PtO ₂ "	315-318
15	"	5,6-dimethoxy	PtO ₂ "	229-235
	"	5-(CH ₂) ₄ -6	PtO ₂ "	245-250
	p-Chlorphenyl	5,6-H	PtO ₂ Base	244-248
	"	5,6-dimethyl	PtO ₂ "	289-295
	o-Methylphenyl	5,6-H	10% Pd/C HCl-Salz	285-290
20	"	5,6-dimethyl	10% Pd/C "	291-293
	"	5,6-dichlor	PtO ₂ Base	294-297
	Phenyl	5,6-H	10% Pd/C HCl-Salz	223-228
	"	5,6-dimethyl	10% Pd/C "	295-302
	"	5,6-dichlor	PtO ₂ Base	295-300
25	"	5,6-dimethoxy	10% Pd/C "	248-250
	o-Fluorphenyl	5,6-dimethyl	10% Pd/C HCl-Salz	>300°C
	"	5,6-dichlor	PtO ₂ "	>250°C
	"	5,6-difluor	PtO ₂ "	>300°C
	"	5-(CH ₂) ₄ -6	PtO ₂ "	248-250°C

b) Das als Ausgangsmaterial verwendete rac-1-(7 β -(o-Chlorphenyl)-3,6,7,8,9,9a β -hexahydro-4H-chinolizin-2-yl)-5,6-dimethyl-2-benzimidazolinon kann wie folgt erhalten werden:

5 6,35 g 4,5-Dimethyl-1,2-phenylendiamin löst man in
100 ml Xylol, erwärmt auf Rückflusstemperatur und addiert
innerhalb von 2 Stunden 15 g Methyl-rac-(1 α H,9a β H)-7 β -
(o-chlorphenyl)octahydro-2-oxo-2H-chinolizin-1-carboxylat
(erhalten gem. Beispiel 1c) in 100 ml Xylol. Danach kocht
10 man 7 Stunden unter Rückfluss und kühlt dann ab. Aus der
Reaktionslösung kristallisieren 13,65 g rac-1(7 β -(o-Chlor-
phenyl)-3,6,7,8,9,9a β -hexahydro-4H-chinolizin-2-yl)-
5,6-dimethyl-2-benzimidazolinon aus. (72%) Smp. 239-241°C.

15 Wenn anstelle von Methyl-rac-(1 α H,9a β H)-7 β -(o-chlor-
phenyl)octahydro-2-oxo-2H-chinolizin-1-carboxylat äquimo-
lare Mengen entsprechend substituierter β -Ketoester mit
1,2-Phenylendiaminen umgesetzt werden, gelangt man zu fol-
genden Produkten:

Tabelle 11

rac-1-(7 β -(R_a)-3,6,7,8,9- α -hexahydro-4H-chinolizin-2-yl)-
(B)-2-benzimidazolinon:

				<u>Smp. °C</u>
5	R _a = o-Chlorphenyl	B = 5,6-dichlor	HCl-Salz	281-284
	"	5,6-H	"	267-269
	"	5,6-dimethoxy	"	225 (Zers.)
	"	5-(CH ₂) ₄ -6	Base	246-249
	p-Chlorphenyl	5,6-H	HCl-Salz	274-277
10	"	5,6-dimethyl	"	228-230
	o-Methylphenyl	5,6-H	"	277-279
	"	5,6-dimethyl	"	226-230
	"	5,6-dichlor	"	286-289
	phenyl	5,6-dimethyl	Base	259-262
15	"	5,6-dichlor	"	293-296
	"	5,6-dimethoxy	"	241-243
	2'-Methoxy-5'-chlor-phenyl	5,6-dimethyl	"	248-251
	o-Fluorphenyl	5,6-dimethyl	"	260-263
20	"	5,6-dichlor	"	298-302
	"	5,6-difluor	"	257-259
	"	5-(CH ₂) ₄ -6	"	238-241

Beispiel 8

3,0 g rac-1-((9a β H)-7 β -(o-Chlorphenyl)octahydro-2H-chinolizin-2 α -yl)-2-benzimidazolinon (erhalten gem. Beispiel 7a) werden in 30 ml trockenem Monoglym suspendiert
 5 und mit 0,41 g Natriumhydrid (50-60% in Mineralöl) versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend kühlt man auf 0°C und addiert 1,23 g Methyljodid. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur wird auf 50 ml Wasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die über Magnesiumsulfat getrocknete
 10 organische Phase wird eingeeengt und das Rohprodukt an Kieselgel mit Methylenchlorid-Methanol chromatographiert. Es resultieren 2,10 g (58%) rac-1-((9a β H)-7 β -(o-Chlorphenyl)octahydro-2H-chinolizin-2 α -yl)-3-methyl-2-benzimidazolinon. HCl-Salz, Smp. 315-320°C.

Beispiel 9

15

0,5 g rac-1-((9a β H)-7 β -(o-Chlorphenyl)octahydro-2H-chinolizin-2 α -yl)-5,6-dimethyl-2-benzimidazolinon (erhalten gem. Beispiel 7a) werden mit 1,0 g Phosphorpentasulfid in 5 ml Pyridin 3 Stunden auf 150°C erwärmt. Anschliessend
 20 dampft man das Reaktionsgemisch ein und verteilt den Rückstand zwischen 2N Natronlauge und Chloroform-Isopropanol. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel
 25 mit Methylenchlorid-Methanol ergibt 0,22 g rac-1-((9a β H)-7 β -(o-Chlorphenyl)octahydro-2H-chinolizin-2 α -yl)-5,6-dimethyl-2-benzimidazolinthion. Smp. 293-297°C.

Beispiel 10

a) Eine Lösung 7,20 g rac-(9aßH)-7ß-(o-Fluorphenyl) octa-
 5 hydro-2α-(α',α',α'-trifluor-2-amino-p-toluidino)-2H-chino-
 lizin in 180 ml Methylenchlorid wird mit 4,59 g N,N'-Car-
 bonyl-diimidazol (93o/oig) versetzt und über Nacht bei
 Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Reaktionsprodukt
 wird nach 20 Stunden abfiltriert, mit 3 x 100 ml Methylen-
 10 chlorid gewaschen und anschliessend getrocknet. Man erhält
 6,45 g (83,5o/o) kristallines rac-1-[(9aßH)-7ß-(o-Fluor-
 phenyl)-octahydro-2H-chinolizin-2α-yl]-5-(trifluormethyl)-
 2-benzimidazolinon. Smp. 304-306°C.

15 Wenn anstelle von rac-(9aßH)-7ß-(o-Fluorphenyl)octa-
 hydro-2α-(α',α',α'-trifluor-2-amino-p-toluidino)-2H-chino-
 lizin entsprechend substituierte Phenylendiamine mit N,N'-
 Carbonyl-diimidazol umgesetzt werden, gelangt man zu fol-
 genden Produkten:

20

Tabelle 12

rac-1-[(9aßH)-7ß-(R_a)octahydro-2H-chinolizin-2α-yl]-
 (B)-2-benzimidazolinon:

25

			<u>Smp. °C</u>
	R _a = o-Fluorphenyl	B = 5-chlor	283-285 (Base); 298-304 (HCl-Salz)
	o-Chlorphenyl	5-chlor	223-230 (Base)
30	o-Chlorphenyl	5-trifluor- methyl	257-259 (Base); 240-245 (HCl-Salz)
	o-Chlorphenyl	5,6-dichlor	300-305 (HCl-Salz)
	o-Fluorphenyl	5,6-dichlor	> 250 (HCl-Salz)

35

b) Das als Ausgangsmaterial in Beispiel 10a verwendete

rac-(9aßH)-7ß-(o-Fluorphenyl)octahydro-2α-(α',α',α'-trifluor-2-amino-p-toluidino)-2H-chinolizin kann wie folgt erhalten werden:

5 25,7 g rac-(9aßH)-7ß-(o-Fluorphenyl)octahydro-2α-(α',α',α'-trifluor-2-nitro-p-toluidino)-2H-chinolizin werden in 0,9 l Tetrahydrofuran und 0,9 l Methanol mit 13 g Raney-Nickel während 20 Stunden bei Raumtemperatur und
10 Katalysator ab und dampft das Filtrat ein. Es resultieren 23,6 g (99o/o) kristallines rac-(9aßH)-7ß-(o-Fluorphenyl)-octahydro-2α-(α',α',α'-trifluor-2-amino-p-toluidino)-2H-chinolizin, das gegebenenfalls aus Alkohol-Essigester umkristallisiert werden kann. Smp. 133-138°C.

15 Werden anstelle von rac-(9aßH)-7ß-(o-Fluorphenyl)octahydro-2α-(α',α',α'-trifluor-2-nitro-p-toluidino)-2H-chinolizin entsprechend substituierte Nitroverbindungen reduziert, so gelangt man zu folgenden Produkten:

20

Tabelle 13

rac-(9aßH)-7ß-(R_a)octahydro-2α-(B)-2H-chinolizin:

25			<u>Smp. °C</u>
	R _a = o-Fluorphenyl	B = 2-amino-4-chlor-anilino	137-141
30	o-Fluorphenyl	2-amino-4,5-dichlor-anilino	164-166
	o-Chlorphenyl	2-amino-4-chlor-anilino	170-172
	o-Chlorphenyl	2-amino-4,5-dichlor-anilino	148-150
35	o-Chlorphenyl	α',α',α'-trifluor-2-amino-p-toluidino	151-153

c) Das als Ausgangsmaterial in Beispiel 10b eingesetzte rac-(9a β H)-7 β -(o-Fluorphenyl)octahydro-2 α -(α' , α' , α' -trifluor-2-nitro-p-toluidino)-2H-chinolizin kann wie folgt erhalten werden:

5

20,0 g rac-(9a β H)-7 β -(o-Fluorphenyl)-2 α -(amino)octahydro-2H-chinolizin werden in 300 ml Cyclohexanol (99o/o) gelöst, mit 8,62 g Natriumcarbonat (wasserfrei) versetzt und auf 160°C erwärmt. Bei dieser Temperatur tropft man innerhalb von 3 Stunden eine Lösung von 20,0 g 4-Chlor-3-nitro-benzotrifluorid in 200 ml Cyclohexanol (>99o/o) zu. Anschliessend wird die Reaktionslösung für weitere 4 Stunden bei 160°C gehalten. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird vom anorganischen Rückstand abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Den Abdampfrückstand löst man in 500 ml heissem Essigester, setzt 5 g Aktivkohle zu und kocht 5 Minuten am Rückfluss. Danach wird heiss durch Hyflo Super Cel filtriert, das Filtrat auf 200 ml eingeeengt und 100 ml n-Hexan zugesetzt. Es kristallisieren 22,3 g rac-(9a β H)-7 β -(o-Fluorphenyl)octahydro-2 α -(α' , α' , α' -trifluor-2-nitro-p-toluidino)-2H-chinolizin. Smp. 163-165°C. Durch Chromatographie der Mutterlauge an 250 g Kieselgel mit n-Hexan/Essigester = 4:1 werden nochmals 5.45 g Produkt erhalten. Gesamtausbeute 78,8o/o.

Falls anstelle von rac-(9a β H)-7 β -(o-Fluorphenyl)-2 α -(amino)octahydro-2H-chinolizin entsprechend substituierte Amino-chinolizidine mit entsprechend substituierten o-Chlor-nitrobenzolen umgesetzt werden, so erhält man folgende Produkte:

Tabelle 14

rac-(9a β H)-7 β -(R_a)octahydro-2 α -(B)-2H-chinolizin:

5			<u>Smp. °C</u>
	R _a = o-Fluorphenyl	B = 2-nitro-4-chlor-anilino	185-187
	o-Fluorphenyl	2-nitro-4,5-dichlor-anilino	202-203
10	o-Chlorphenyl	2-nitro-4-chlor-anilino	183-185
	o-Chlorphenyl	2-nitro-4,5-dichlor-anilino	197-199
15	o-Chlorphenyl	α' , α' , α' -trifluor-2-nitro-p-toluidino	154-155

d) Das als Ausgangsmaterial in Beispiel 10c) eingesetzte
 rac-(9a β H)-7 β -(o-Fluorphenyl)-2 α -(amino)octahydro-2H-chino-
 20 lizin kann wie folgt erhalten werden:

84,3 g rac-(9a β H)-7 β -(o-Fluorphenyl)octahydro-2H-chino-
 lizin-2-on (vgl. Beispiel 1 b) Tabelle 3) werden in 1700
 ml Methanol mit 47,4 g Hydroxylamin-Hydrochlorid und 94,3
 25 g Kaliumcarbonat (wasserfrei) während 1 1/2 Stunden auf
 Rückfluss erhitzt. Anschliessend destilliert man das Metha-
 nol ab und verteilt den Rückstand zwischen 750 ml Wasser,
 600 ml Chloroform und 150 ml Isopropanol. Die wässrige
 Phase wird zweimal mit je 250 ml eines Gemisches aus 200
 30 ml Chloroform und 50 ml Isopropanol nachextrahiert, die
 gesammelten organischen Phasen über Magnesiumsulfat ge-
 trocknet und anschliessend eingedampft. Es resultieren
 85,3 g Oxim, welches in 1,5 l Tetrahydrofuran, 0,5 l Al-
 kohol sowie 1 l (50/o g/g Ammoniak in Alkohol) gelöst und
 35 mit 45 g Raney-Nickel während 30 Stunden hydriert wird
 (Raumtemperatur, Atmosphärendruck). Danach wird vom Kata-
 lysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem

Rückstand können durch Lösen in 400 ml Alkohol und Addieren von 130 ml 5N Chlorwasserstoff in Alkohol 53,5 g des Dihydrochlorid-Salzes von rac-(9aßH)-7ß-(o-Fluorphenyl)-2α-(amino)octahydro-2H-chinolizin auskristallisiert werden. Smp. 299-302°C. Das diastereomere rac-(9aßH)-7ß-(o-Fluorphenyl)-2ß-(amino)octahydro-2H-chinolizin ist als Dihydrochlorid in der Mutterlauge gelöst.

Wenn anstelle von rac-(9aßH)-7ß-(o-Fluorphenyl)octahydro-2H-chinolizin-2-on entsprechend substituierte Chinolizidinone aminiert werden, so erhält man folgende Produkte:

Tabelle 15

15

rac-(9aßH)-7ß-(R_a)-2α-(amino)octahydro-2H-chinolizin:

R_a = o-Chlorphenyl Smp. °C (.2HCl): 293-296°C

20

Beispiel 11

Eine Lösung von 7,20 g rac-(9aßH)-7ß-(o-Fluorphenyl)-octahydro-2α-(α',α',α'-trifluor-2-amino-p-toluidino)-2H-chinolizin (Beispiel 10 b) in 180 ml Methylenchlorid wird mit 4,75 g N,N'-Thiocarbonyl-diimidazol versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Nach 20 Stunden wird das ausgefallene Reaktionsprodukt abfiltriert, mit 2 x 100 ml Methylenchlorid gewaschen und anschliessend getrocknet. Man erhält 5,80 g (73,00/o) kristallines rac-1-[(9aßH)-7ß-(o-Fluorphenyl)octahydro-2H-chinolizin-2α-yl]-5-(trifluormethyl)-2-benzimidazolinthion. Smp. 308-309°C.

Wenn anstelle von rac-(9aßH)-7ß-(o-Fluorphenyl)octahydro-2α-(α',α',α'-trifluor-2-amino-p-toluidino)-2H-chinolizin entsprechend substituierte Phenylendiamine mit N,N'-Thiocarbonyl-diimidazol umgesetzt werden, gelangt man zu folgenden Produkten:

Tabelle 16

rac-1-[(9aßH)-7ß-(R_a)octahydro-2H-chinolizin-2α-yl]-
(B)-2-benzimidazolinthion:

5

		<u>Smp. °C</u>
	R _a = o-Fluorphenyl B = 5-chlor	> 300
	= o-Fluorphenyl = 5,6-dichlor	> 310
10	= o-Chlorphenyl = 5-chlor	264-267
	= o-Chlorphenyl = 5,6-dichlor	> 295

Beispiel 12

15 Eine Lösung von 5,80 g rac-(9aßH)-2α-(2-Amino-4,5-dichlor-anilino)-7ß-(o-chlorphenyl)octahydro-2H-chinolizin (Beispiel 10 b)) in 60 ml m-Xylol werden mit 20 ml Ortho-essigsäuretriäthylester während 6 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen der Reaktionslösung giesst man auf
20 kalte 2N Natronlauge und extrahiert 2 mal mit je 300 ml Methylenchlorid. Die über Natriumcarbonat (wasserfrei) getrocknete organische Phase wird anschliessend eingedampft. Den Rückstand löst man in 50 ml 5N Salzsäure in Alkohol und erwärmt während 1 Stunde auf Rückfluss. Das ausgefal-
25 lene Dihydrochlorid des Reaktionsprodukts wird abfiltriert und getrocknet. Es resultieren 5,60 g des Dihydrochlorid-Salzes von rac-(9aßH)-7ß-(o-Chlorphenyl)-2α-(5,6-dichlor-2-methyl-1-benzimidazolyl)octahydro-2H-chinolizin. Smp. 231-236°C. Ausbeute 77o/o.

30

Falls anstelle von rac-(9aßH)-2α-(2-Amino-4,5-dichlor-anilino)-7ß-(o-chlorphenyl)octahydro-2H-chinolizin entsprechend substituierte Phenylendiamine mit Orthoessigsäuretriäthylester umgesetzt werden, können folgende Pro-
35 dukte erhalten werden:

Tabelle 17

rac-(9aßH)-7ß-(R_a)-2α-((B)-2-methyl-1-benzimidazolyl)-
octahydro-2H-chinolizin. 2 HCl:

5

Smp. °CR_a = o-Chlorphenyl

B = 5-chlor

240-245

10

Beispiel 13

2,70 g eines (1:1)-Gemisches von rac-(9aßH)-2-Phenyl-
7ß-(o-chlorphenyl)-3,4,6,7,8,9-hexahydro-2H-chinolizin
und rac-(9aßH)-2-Phenyl-7ß-(o-chlorphenyl)-1,4,6,7,8,9-
15 hexahydro-2H-chinolizin werden mit 70 ml Wasser und 14
ml Schwefelsäure (98o/o) 15 Stunden unter Rückfluss ge-
kocht. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wird auf gesät-
tigte Kaliumcarbonat/Wasser-Lösung gegossen, mit 200 ml
Wasser verdünnt und dreimal mit je 200 ml Essigester ex-
20 trahiert. Die vereinigten Essigester-Extrakte trocknet
man über Magnesiumsulfat und dampft ein. Das Rohprodukt
(2,35 g) chromatographiert man über 100 g Kieselgel mit
Essigester als Eluens. In einer ersten Fraktion werden
1,55 g Eduktgemisch zurückgewonnen; aus einer weiteren
25 Fraktion können 0,15 g (Ausbeute 3,5o/o) rac-(9aßH)-2α-
Phenyl-7ß-(o-chlorphenyl)octahydro-2H-chinolizin-2-ol er-
halten werden. Smp. (HCl-Salz): 265-275°C.

Das als Ausgangsmaterial eingesetzte Doppelbindungs-
30 isomerengemisch kann wie folgt erhalten werden:

5,00 g rac-(9aßH)-2ß-Phenyl-7ß-(o-chlorophenyl)octa-
hydro-2H-quinolizin-2-ol (Beispiel 1a, Tabelle 2) löst
man in 25 ml Pyridin und addiert 2,1 ml Thionylchlorid.
35 Nach zweistündigem Rühren bei Zimmertemperatur wird im
Vakuum eingedampft und anschliessend zwischen Chloroform
und Wasser verteilt. Die über Magnesiumsulfat getrocknete

organische Phase dampft man ein und filtriert das Rohprodukt (3,90 g) mit Essigester über Aluminiumoxid (200 g, Aktivität III). Auf diese Weise können 2,75 g eines (1:1)-Gemisches von rac-(9a β H)-2-Phenyl-7 β -(o-chlorphenyl)-

5 3,4,6,7,8,9-hexahydro-2H-chinolizin und rac-(9a β H)-2-Phenyl-7 β -(o-chlorphenyl)-1,4,6,7,8,9-hexahydro-2H-chinolizin eluiert werden. NMR(CDCl₃): 5,93 + 6,08 ppm (je 2 breite Singulets im Verhältnis 1:1, zusammen 1 Proton).

10

Beispiel 14

0,068 g Natriumhydrid (50o/o in Mineralöl) in 10 ml 1,2-Dimethoxyäthan suspendiert, werden mit 0,160 g Benzimidazolinon und anschliessend mit 0,500 g eines (1:1)-
15 Gemisches von rac-(9a β H)-7 β -(o-Chlorphenyl)-octahydro-2H-chinolizin-2 α -yl-p-toluolsulfonat und rac-(9a β H)-7 β -(o-Chlorphenyl)octahydro-2H-chinolizin-2 β -yl-p-toluolsulfonat in 10 ml 1,2-Dimethoxyäthan versetzt und anschliessend
45 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen verteilt
20 man zwischen Chloroform und Wasser, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und dampft ein. Das erhaltene Rohprodukt (0,450 g) chromatographiert man an 50 g Kieselgel mit Chloroform (1o/o Methanol) als Eluens und erhält
0,040 g (Ausbeute 9o/o) rac-1-((9a β H)-7 β -(o-Chlorphenyl)-
25 octahydro-2H-chinolizin-2 α -yl)-2-benzimidazolinone. Smp. (HCl-Salz): 315-317°C.

Das als Ausgangsmaterial verwendete (1:1)-Gemisch diastereomerer p-Toluolsulfonate kann wie folgt hergestellt
30 werden:

5,00 g rac-(9a β H)-7 β -(o-Chlorphenyl)-octahydro-2H-chinolizin-2-on (Beispiel 1b) in 50 ml Methanol werden mit 0,7 g Natriumborhydrid versetzt und 45 Minuten bei
35 Zimmertemperatur gerührt. Anschliessend verteilt man zwischen Wasser und Essigester, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und engt ein. Das erhaltene Roh-

produkt wird über 200 g Kieselgel mit Diäthyläther chroma-
tographiert und das Eluat eingedampft: 5,0 g als Gemisch
diastereomerer Alkohole. Das Gemisch der Alkohole löst
man in 50 ml Pyridin und setzt 7,3 g p-Toluolsulfonsäure-
chlorid zu. Nach zweistündigem Rühren bei Zimmertempera-
tur wird eingedampft, der Rückstand zwischen 2-n Natron-
lauge und Essigester verteilt und nach Trocknen der orga-
nischen Phase eingeengt. Durch Chromatographie an 100 g
Kieselgel mit Methylenchlorid (10/o Methanol) können 2,20
g eines (1:1)-Gemisches von rac-(9aßH)-7ß-(o-Chlorphenyl)-
octahydro-2H-chinolizin-2ß-yl-p-toluolsulfonat und rac-
(9aßH)-7ß-(o-Chlorphenyl)-octahydro-2H-chinolizin-2α-yl-
p-toluolsulfonat (NMR(CDCl₃): 2 Singulett 2,33 + 2,43
ppm) sowie 5,80 g rac-(9aßH)-7ß-(o-Chlorphenyl)-octahy-
dro-2H-chinolizin-2α-yl-p-toluolsulfonat (NMR(CDCl₃): 1
Singulett 2,43 ppm) erhalten werden.

Beispiel 15

<u>20 Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
(-)-(2S,7R,9aR)-2-tert.-Butyl- 7-(2,4-dichlorphenyl)octahydro- 2H-chinolizin-2-ol.HCl	100 mg
25 Lactose	202 mg
Maisstärke	80 mg
Hydrolysierte Maisstärke	20 mg
Calciumstearat	8 mg
Totalgewicht	410 mg

30

Der Wirkstoff, die Lactose, die Maisstärke und die
hydrolysierte Maisstärke werden gemischt und mit Wasser
zu einer zähen Paste granuliert. Diese Paste wird durch
ein Sieb passiert und anschliessend bei 45°C über Nacht
getrocknet. Das getrocknete Granulat wird durch ein Sieb
passiert und anschliessend mit dem Calciumstearat ver-
mischt. Die erhaltene Mischung wird zu Tabletten von einem

Gewicht von 410 mg und mit einem Durchmesser von etwa 10 mm gepresst.

Beispiel 16

5	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
	(+)-(2-Butyloctahydro-7-phenyl- 2H-chinolizin-2-yl-acetat.HCl	10,0 mg
10	Lactose	129,0 mg
	Maisstärke	50,0 mg
	Gelatinierte Maisstärke	8,0 mg
	Calciumstearat	<u>3,0 mg</u>
	Totalgewicht	200,0 mg

15 Der Wirkstoff, die Lactose, die Maisstärke und die gelatinierte Maisstärke werden innig miteinander vermischt. Die Mischung wird durch eine Zerkleinerungsmaschine passiert und anschliessend mit Wasser zu einer dicken Paste
20 befeuchtet. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb passiert. Das feuchte Granulat wird bei 45°C getrocknet. Das getrocknete Granulat wird mit dem Calciumstearat gründlich vermischt. Das Granulat wird nun zu Tabletten von einem Gewicht von 200 mg und einem Durchmesser von etwa 8 mm
25 gepresst.

Beispiel 17

	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
30	rac-1-((9aßH)-7ß-(o-Fluorphenyl)- octahydro-2H-chinolizin-2α-yl)- 5-chlor-2-benzimidazolin.HCl	10,0 mg
	Lactose	129,0 mg
35	Maisstärke	50,0 mg

Gelatinierte Maisstärke	8,0 mg
Calciumstearat	<u>3,0 mg</u>
Totalgewicht	200,0 mg

- 5 Der Wirkstoff, die Lactose, die Maisstärke und die gelatinierte Maisstärke werden innig miteinander vermischt. Die Mischung wird durch eine Zerkleinerungsmaschine passiert und anschliessend mit Wasser zu einer dicken Paste befeuchtet. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb passiert.
- 10 Das feuchte Granulat wird bei 45°C getrocknet. Das getrocknete Granulat wird mit dem Calciumstearat gründlich vermischt. Das Granulat wird nun zu Tabletten von einem Gehalt von 200 mg und einem Durchmesser von etwa 8 mm gepresst.

15

Beispiel 18

Tabletten

pro Tablette

20 (-)-(2S,7R,9aR)-2-tert.-Butyl-7-(2,4-dichlorphenyl)octahydro-2H-chinolizin-2-ol.HCl	20,0 mg
Milchzucker	115,0 mg
Maisstärke	61,0 mg
25 Talk	3,4 mg
Magnesiumstearat	<u>0,6 mg</u>
Totalgewicht	200,0 mg

- 30 Die Ingredienzien werden innig miteinander vermischt und zu Tabletten von je 200 mg gepresst. Anschliessend werden sie mit Aethylcellulose und Carbowax überzogen.

35

Beispiel 19

<u>Kapseln</u>	<u>pro Kapsel</u>
5 rac-1-[(9a β H)-7 β -(o-Fluor-phenyl)octahydro-2H-chinolizin-2 α -yl]-5-chlor-2-benzimidazolone.HCl	10,0 mg
Lactose	175,0 mg
10 Maisstärke	30,0 mg
Talk	<u>5,0 mg</u>
Totalgewicht	220,0 mg

Der Wirkstoff, die Lactose und die Maisstärke werden
 15 innig miteinander vermischt und durch eine Zerkleinerungs-
 maschine passiert. Die Mischung wird nun mit dem Talk
 gründlich vermischt und in harte Gelatinekapseln gefüllt.

Beispiel 20

<u>Kapseln</u>	<u>pro Kapsel</u>
20 (+)-2-Butyloctahydro-7-phenyl-2H-chinolizin-2-yl-acetat.HCl	10,0 mg
25 Lactose	175,0 mg
Maisstärke	30,0 mg
Talk	<u>5,0 mg</u>
Totalgewicht	220,0 mg

30 Der Wirkstoff, die Lactose und die Maisstärke werden
 innig miteinander vermischt und durch eine Zerkleinerungs-
 35 maschine passiert. Die Mischung wird nun mit dem Talk
 gründlich vermischt und in harte Gelatinekapseln gefüllt.

Beispiel 21

Parenterale Zubereitungsform (0,2 mg)

5 Jede 1 ml Ampulle enthält:

	rac-1- [(9aßH)-7ß-(o-Fluorphenyl)- octahydro-2H-chinolizin-2α-yl]- 5-chlor-2-benzimidazoln.HCl	0,204 mg (2o/o Ueberschuss)
10	Glucose für Injektionszwecke	40,0 mg
	Wasser für Injektionszwecke q.s. ad	1,0 ml

2,04 g Wirkstoff werden mit 400 g Glucose versetzt,
15 in Wasser für Injektionszwecke gelöst und mit Wasser für
Injektionszwecke auf ein Volumen von 10000 ml ergänzt.
Die Lösung wird entweder steril filtriert, in farblose
Ampullen abgefüllt, mit Stickstoff begast und versiegelt
oder in farblose Ampullen abgefüllt, mit Stickstoff be-
20 gast, versiegelt und anschliessend 30 Minuten mit strö-
mendem Dampf sterilisiert oder bei 120°C autoklaviert.

25

30

35

Beispiel 22

Parenterale Zubereitungsform (0,5 mg)

5 Jede 1 ml Ampulle enthält:

(+)-2-Butyloctahydro-7-phenyl-
2H-chinolizin-2-yl-acetat.HCl

0,510 mg
(2 o/o Ueberschuss)

10

Glucose für Injektionszwecke

40,0 mg

Wasser für Injektionszwecke q.s. ad

1,0 ml

5,10 g Wirkstoff werden mit 400 g Glucose versetzt,
15 in Wasser für Injektionszwecke gelöst und mit Wasser für
Injektionszwecke auf ein Volumen von 10000 ml ergänzt.
Die Lösung wird entweder steril filtriert, in farblose
Ampullen abgefüllt, mit Stickstoff begast und versiegelt
oder in farblose Ampullen abgefüllt, mit Stickstoff be-
20 gast, versiegelt und anschliessend 30 Minuten mit ström-
mendem Dampf sterilisiert oder bei 120°C autoklaviert.

25

30

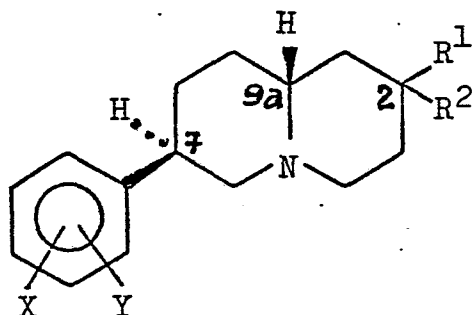
35

Patentansprüche

1. Phenyl-chinolizidine der allgemeinen Formel

5

10



I

worin X, Y, R¹ und R² folgendes bedeuten:

X: Wasserstoff, Fluor, Chlor, nieder-Alkoxy, nieder-Alkyl oder Trifluormethyl,

15

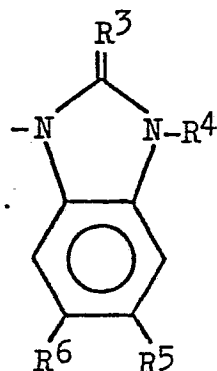
Y: Wasserstoff, Fluor, Chlor, nieder-Alkoxy oder nieder-Alkyl,

R¹: Hydroxy, nieder-Alkoxy, Acyloxy oder, falls R² die nachstehend definierte Gruppe A darstellt, Wasserstoff,

20

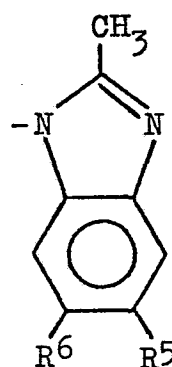
R²: nieder-Alkyl, gegebenenfalls durch Halogen, nieder-Alkoxy oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl, oder (falls R¹ = Wasserstoff) eine Gruppe A mit der Bedeutung

25



oder

30



A

mit folgender Bedeutung für R³-R⁶:

R³: Sauerstoff oder Schwefel,

35

R⁴: Wasserstoff oder nieder-Alkyl,

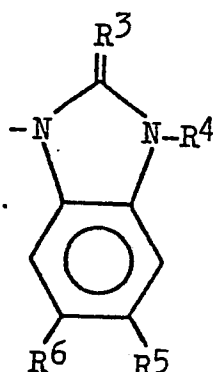
R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander: Wasserstoff, Methyl, Fluor, Chlor, Methoxy, Trifluormethyl oder zusammen

$-(CH_2)_4-$,
in Form des Racemats oder der Enantiomeren, sowie Säure-
additionssalze solcher Verbindungen.

- 5 2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin R^2 nieder-
Alkyl, gegebenenfalls durch Halogen, nieder-Alkoxy oder
Trifluormethyl substituiertes Phenyl, oder (falls $R^1 =$
Wasserstoff) eine Gruppe A mit der Bedeutung

10

15

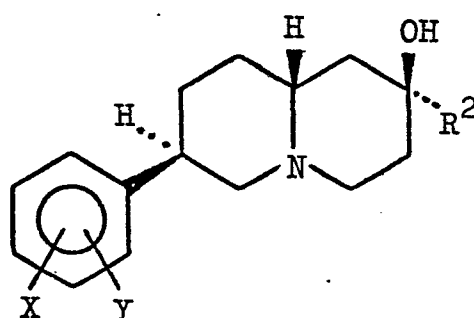


darstellt, wobei R^3 und R^4 dasselbe wie in Anspruch 1
bedeuten und R^5 und R^6 unabhängig voneinander
20 Wasserstoff, Methyl, Chlor oder Methoxy darstellen.

3. Verbindungen gemäss Anspruch 1 der allgemeinen For-
mel

25

30



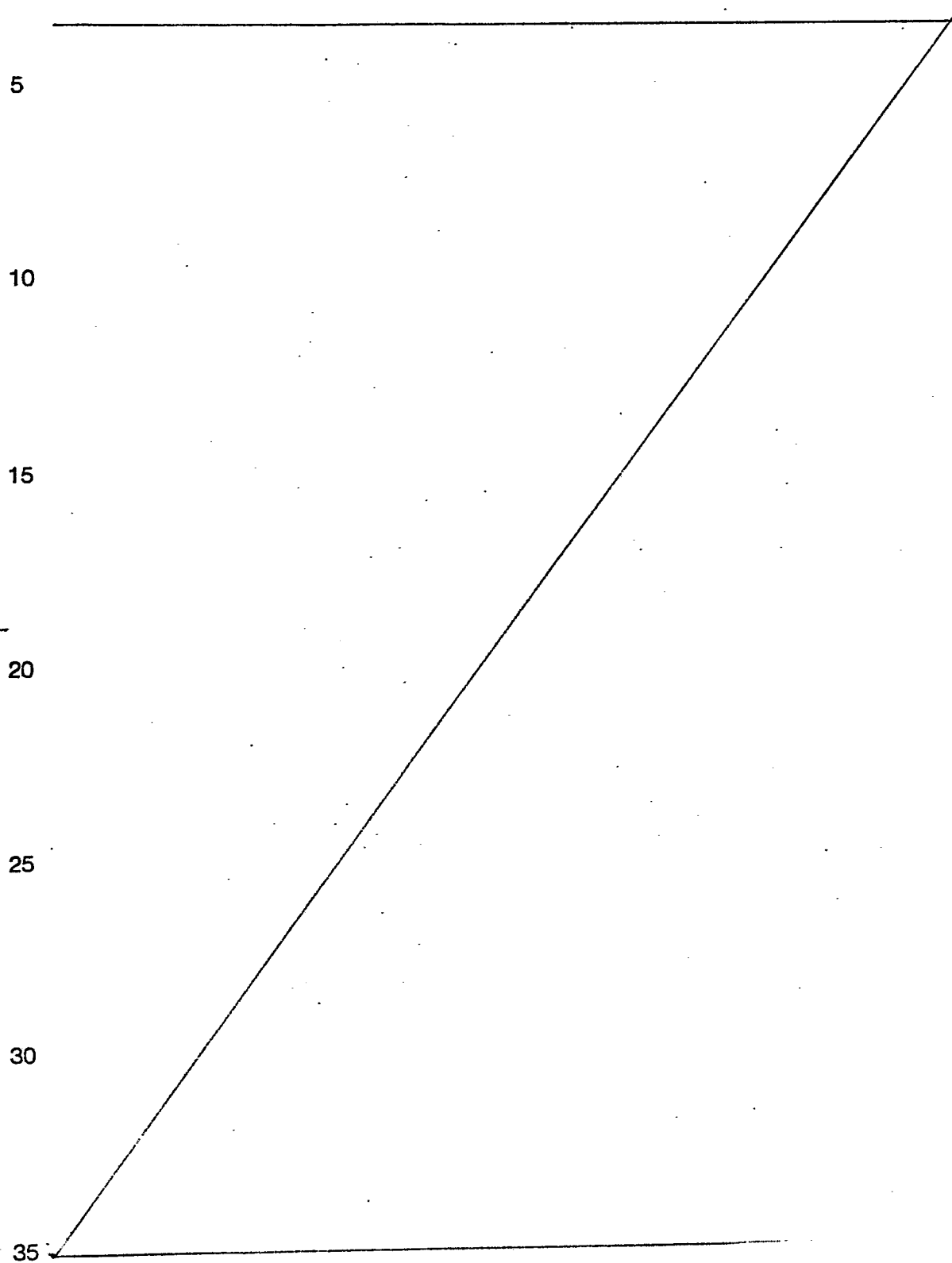
II-1

worin X, Y und R^2 dasselbe wie in Anspruch 1 bedeu-
ten,
in Form des Racemats oder der Enantiomeren, sowie Säure-
additionssalze solcher Verbindungen.

35

4. Verbindungen gemäss Anspruch 3, worin R^2 verzweig-
tes nieder-Alkyl, X Fluor oder Chlor und Y Wasserstoff,

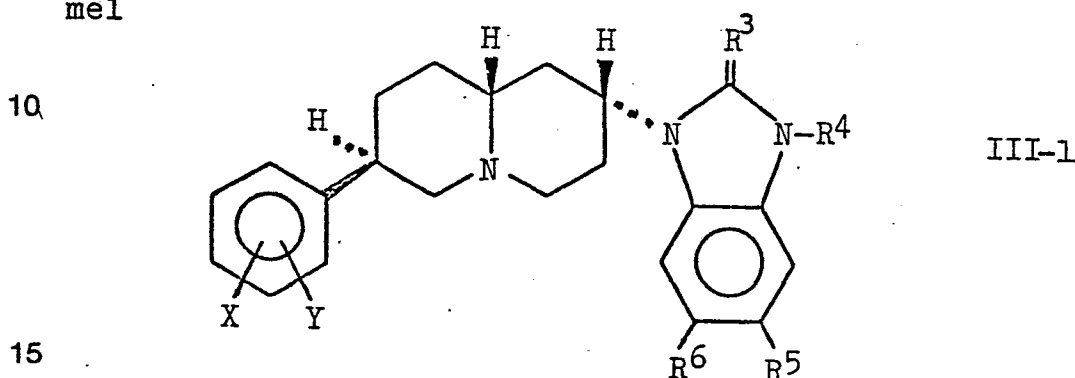
Fluor oder Chlor darstellen, wobei X und Y in ortho- und/
oder para-Stellung stehen.



5. Eine Verbindung gemäss Anspruch 4, worin R^2 tert.-Butyl, X o-Chlor und Y p-Chlor bedeutet.

6. Eine Verbindung gemäss Anspruch 3, worin R^2 tert.-Butyl, X p-Trifluormethyl und Y Wasserstoff bedeutet.

7. Verbindungen gemäss Anspruch 1 der allgemeinen Formel



worin X, Y sowie R^3 - R^6 dasselbe wie in Anspruch 1 bedeuten,

in Form des Racemats oder der Enantiomeren, sowie Säure-
20 additionssalze solcher Verbindungen.

8. Verbindungen gemäss Anspruch 7, worin X Wasserstoff, o-Fluor oder o-Chlor, Y Wasserstoff, R^3 Sauerstoff oder Schwefel, R^4 Wasserstoff, R^5 Fluor, Chlor oder
25 Trifluormethyl und R^6 Wasserstoff, Chlor oder Fluor darstellen.

9. Eine Verbindung gemäss Anspruch 8, worin X o-Chlor, Y Wasserstoff, R^3 Sauerstoff, R^4 sowie R^6 Wasserstoff und
30 R^5 Trifluormethyl bedeuten.

10. Eine Verbindung gemäss Anspruch 8, worin X o-Fluor, Y Wasserstoff, R^3 Sauerstoff, R^4 sowie R^6 Wasserstoff und
 R^5 Chlor bedeuten.

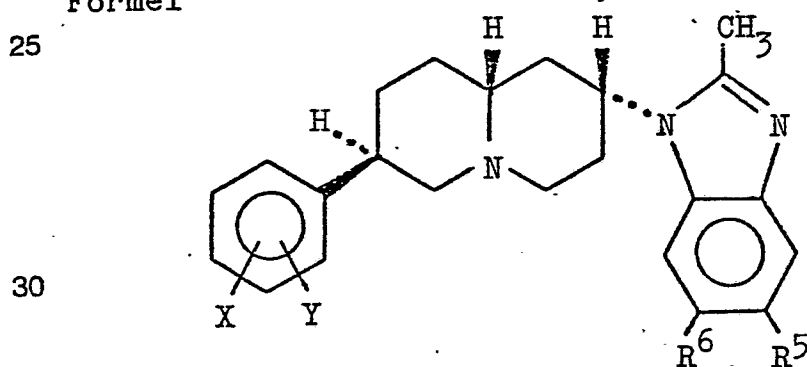
35

11. Eine Verbindung gemäss Anspruch 7, worin X, Y und R^3 - R^6 eine der folgenden Bedeutungen aufweisen:

- a) $X = o\text{-Cl}$; $Y, R^4, R^5, R^6 = H$; $R^3 = O$
 b) $X = o\text{-Cl}$; $Y, R^4 = H$; $R^3 = O$; $R^5, R^6 = CH_3$
 c) $X = o\text{-Cl}$; $Y, R^4 = H$; $R^3 = O$; $R^5, R^6 = Cl$
 d) $X = o\text{-Cl}$; $Y, R^5, R^6 = H$; $R^3 = O$; $R^4 = CH_3$
 5 f) $X = o\text{-Cl}$; $Y, R^4, R^6 = H$; $R^5 = Cl$; $R^3 = O$
 g) $X = o\text{-Cl}$; $Y, R^4, R^6 = H$; $R^5 = Cl$; $R^3 = S$
 h) $X = o\text{-Cl}$; $Y, R^4 = H$; $R^3 = S$; $R^5, R^6 = Cl$
 i) $X = o\text{-Cl}$; $Y, R^4 = H$; $R^3 = O$; R^5 und R^6 zusammen
 $-(CH_2)_4-$
 10 j) $X = o\text{-F}$; $Y, R^4 = H$; $R^3 = O$; $R^5, R^6 = CH_3$
 k) $X = o\text{-F}$; $Y, R^4 = H$; $R^3 = O$; $R^5, R^6 = Cl$
 l) $X = o\text{-F}$; $Y, R^4 = H$; $R^3 = S$; $R^5, R^6 = Cl$
 m) $X = o\text{-F}$; $Y, R^4 = H$; $R^3 = O$; R^5 und R^6 zusammen
 $-(CH_2)_4-$
 15 n) $X = o\text{-F}$; $Y, R^4, R^6 = H$; $R^5 = CF_3$; $R^3 = O$
 o) $X = o\text{-F}$; $Y, R^4, R^6 = H$; $R^5 = CF_3$; $R^3 = S$
 q) $X = o\text{-F}$; $Y, R^4, R^6 = H$; $R^5 = Cl$; $R^3 = S$.

12. Verbindungen gemäss Anspruch 7, worin R^5 und R^6
 20 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Chlor oder
 Methoxy bedeuten.

13. Verbindungen gemäss Anspruch 1 der allgemeinen
 Formel

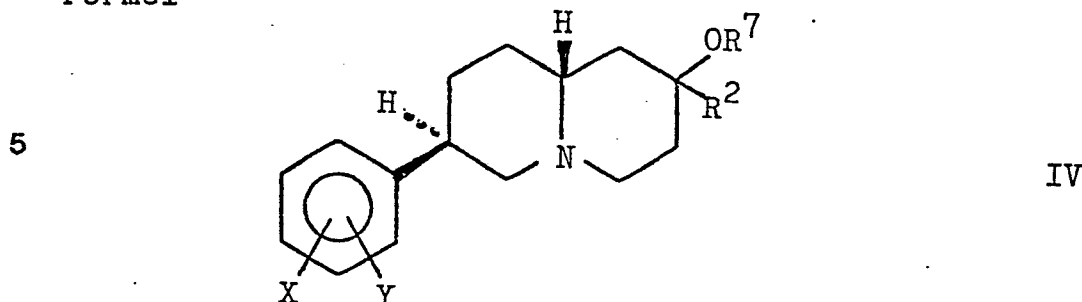


III-2

worin X, Y, R^5 und R^6 dasselbe wie in Anspruch 1
 bedeuten,

35 in Form des Racemats oder der Enantiomeren, sowie Säure-
 additionssalze solcher Verbindungen.

14. Verbindungen gemäss Anspruch 1 der allgemeinen Formel



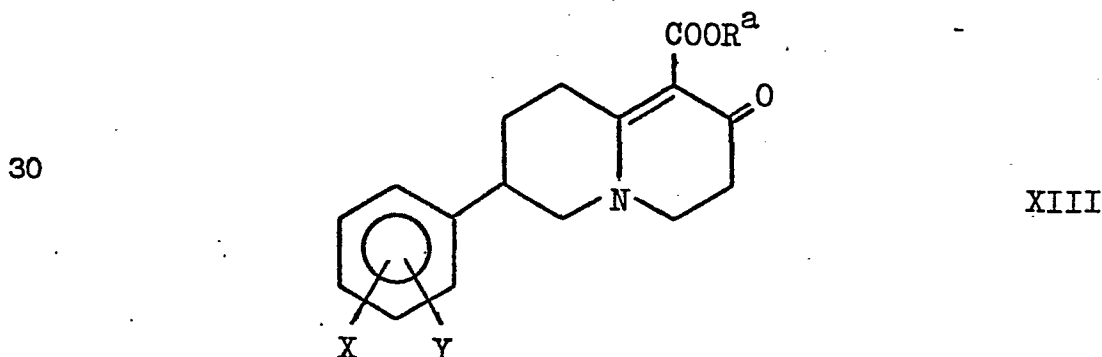
10 worin X, Y und R^2 dasselbe wie in Anspruch 1 bedeuten und R^7 nieder-Alkyl oder Acyl darstellt, in Form des Racemats oder der Enantiomeren, sowie Säureadditionssalze solcher Verbindungen.

15 15. Eine Verbindung gemäss Anspruch 14, worin X und Y Wasserstoff, OR^7 β -orientiertes Acetoxy und R^2 n-Butyl bedeuten.

20 16. Eine Verbindung gemäss Anspruch 14, worin X und Y Wasserstoff, OR^7 β -orientiertes Trifluoracetoxy, und R^2 tert. Butyl bedeuten.

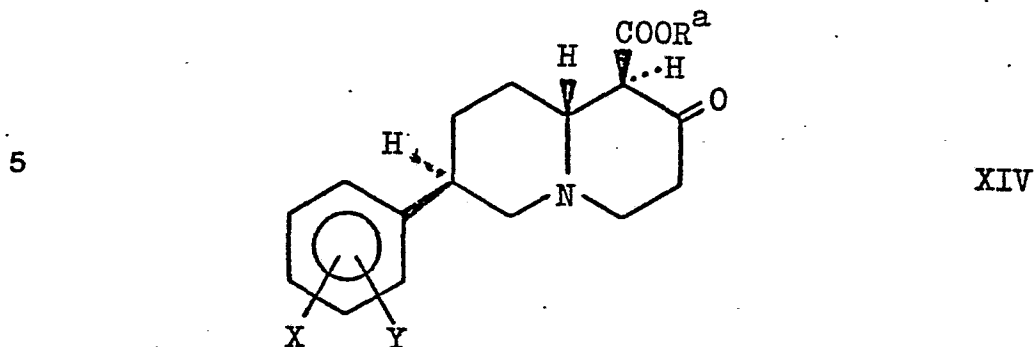
25 17. Eine Verbindung gemäss Anspruch 14, worin X o-Chlor, OR^7 α -orientiertes Acetoxy und R^2 Phenyl bedeuten.

18. Ungesättigte β -Keto-ester der allgemeinen Formel



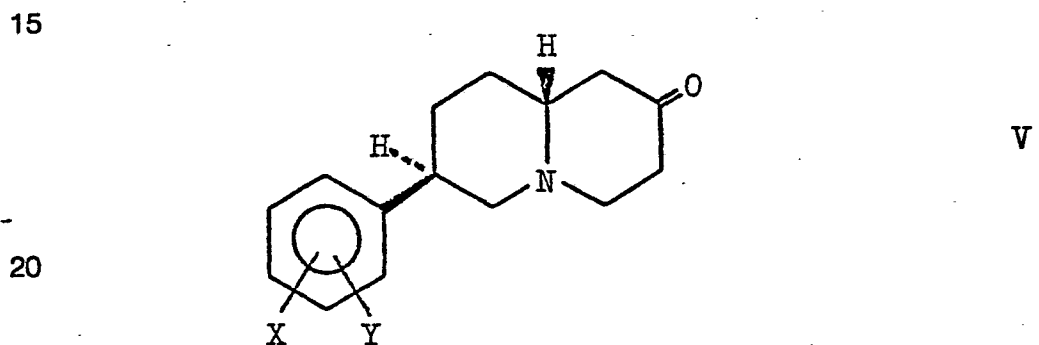
35 worin X und Y dasselbe wie in Anspruch 1 bedeuten und R^a nieder-Alkyl darstellt.

19. Gesättigte β -Keto-ester der allgemeinen Formel



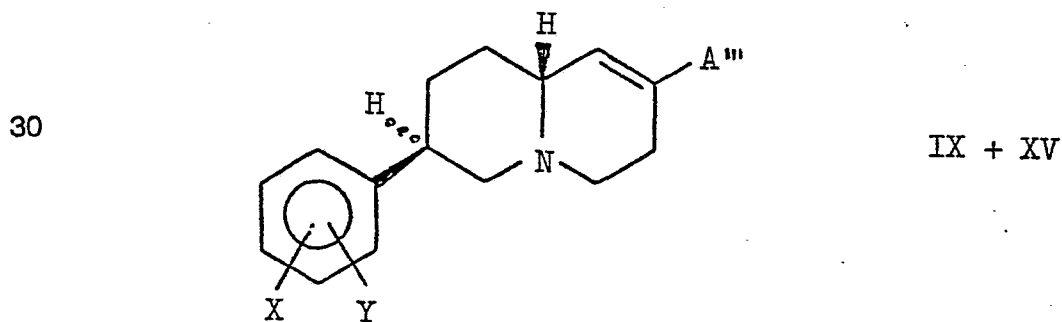
10 worin X und Y dasselbe wie in Anspruch 1 bedeuten und R^a nieder-Alkyl darstellt, in Form des Racemats und der Enantiomeren.

20. Ketone der allgemeinen Formel



worin X und Y dasselbe wie in Anspruch 1 bedeuten, in Form des Racemats und der Enantiomeren.

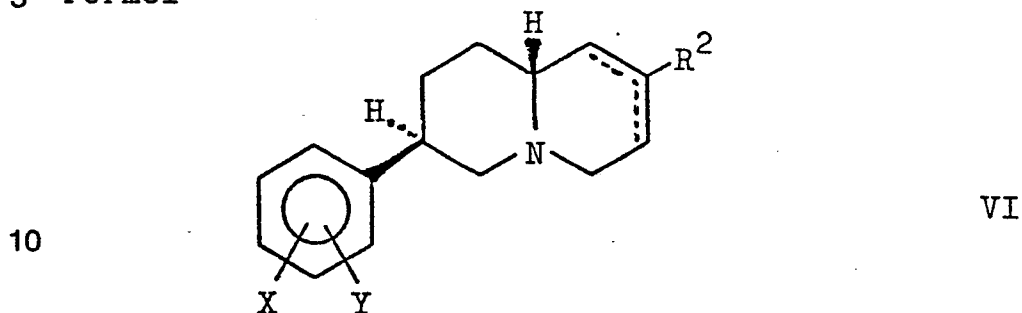
21. Ungesättigte Phenyl-chinolizidine der allgemeinen Formel



35 worin X und Y dasselbe wie in Anspruch 1 bedeuten und A''' wie A in Anspruch 1 ist, wobei, falls R^4 nieder-Al-

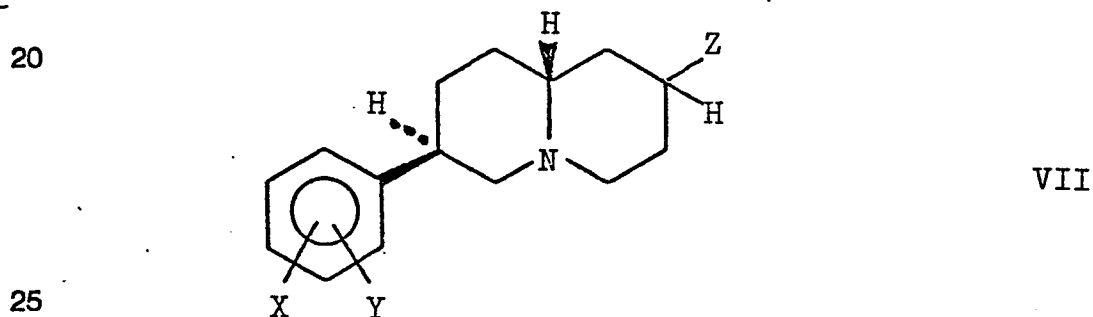
kyl bedeutet, R^3 Sauerstoff darstellt,
in Form des Racemats und der Enantiomeren.

22. Ungesättigte Phenylchinolizidine der allgemeinen
5 Formel



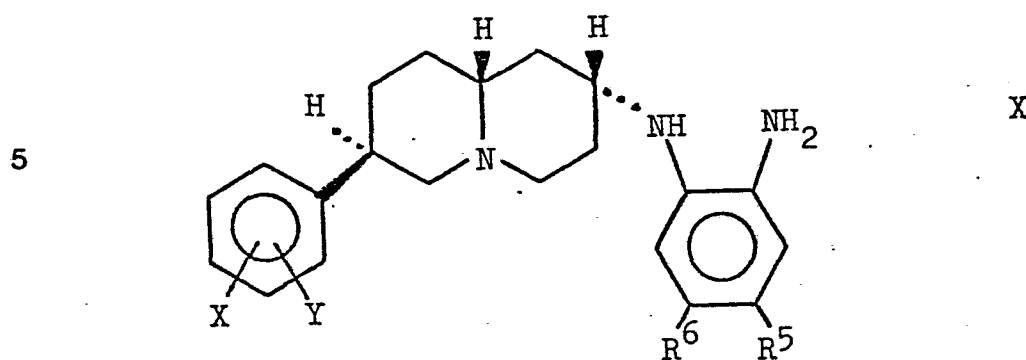
worin X, Y und R^2 dasselbe wie in Anspruch 1
bedeuten und die gestrichelte Bindung eine Doppelbin-
15 dung in 1,2- oder 2,3-Stellung darstellt,
in Form des Racemats und der Enantiomeren.

23. Phenylchinolizidine der allgemeinen Formel



worin X und Y dasselbe wie in Anspruch 1 bedeuten und
Z eine abspaltbare Gruppe darstellt,
in Form des Racemats und der Enantiomeren.
30

24. Phenylendiamine der allgemeinen Formel



worin X, Y, R⁵ und R⁶ dasselbe wie in Anspruch 1
bedeuten,
in Form des Racemats und der Enantiomeren.

15

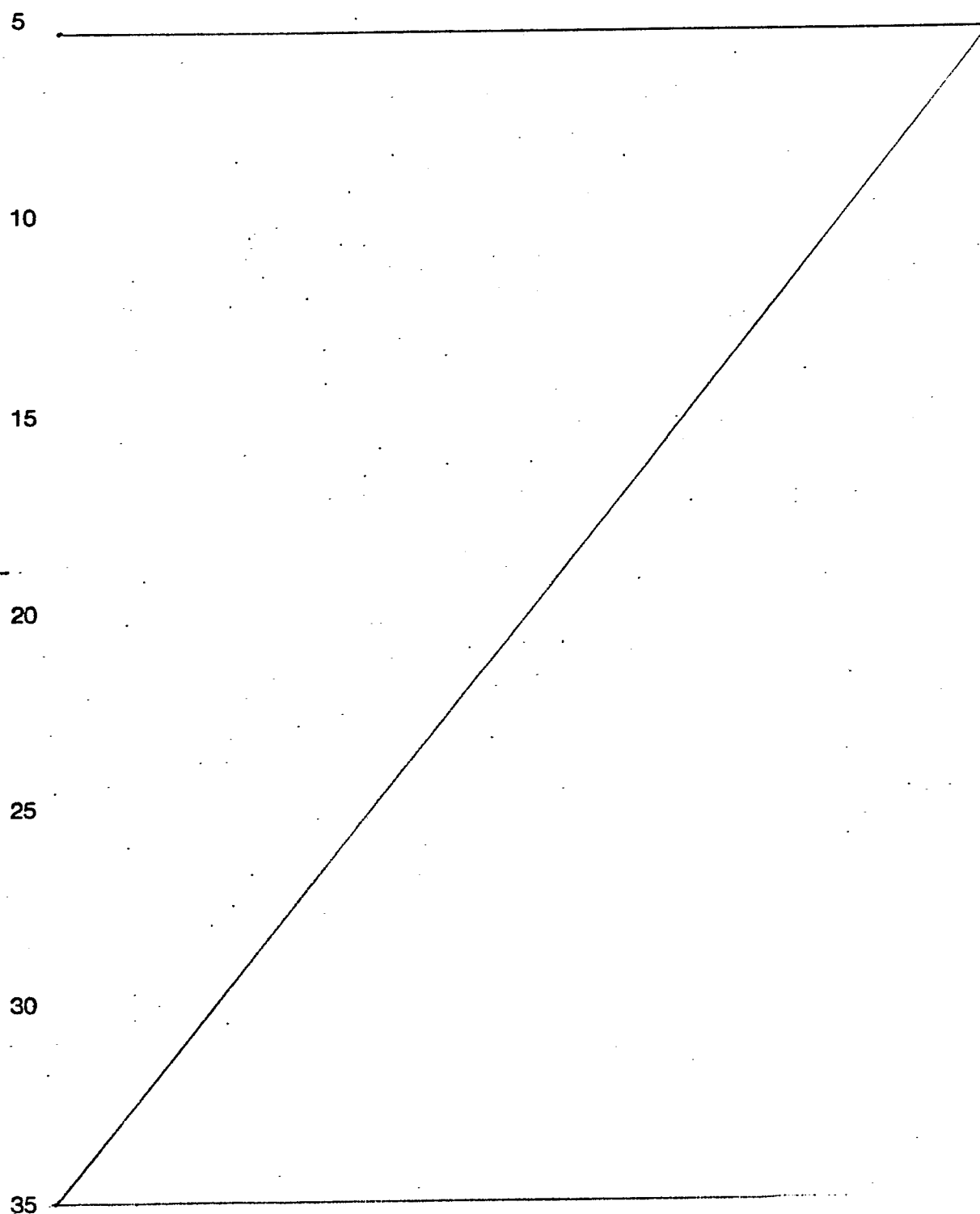
20

25

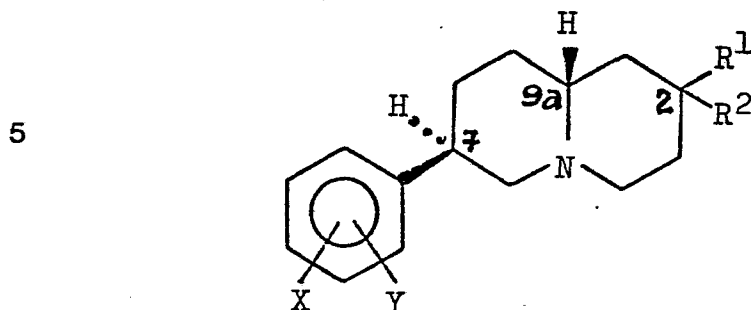
30

35

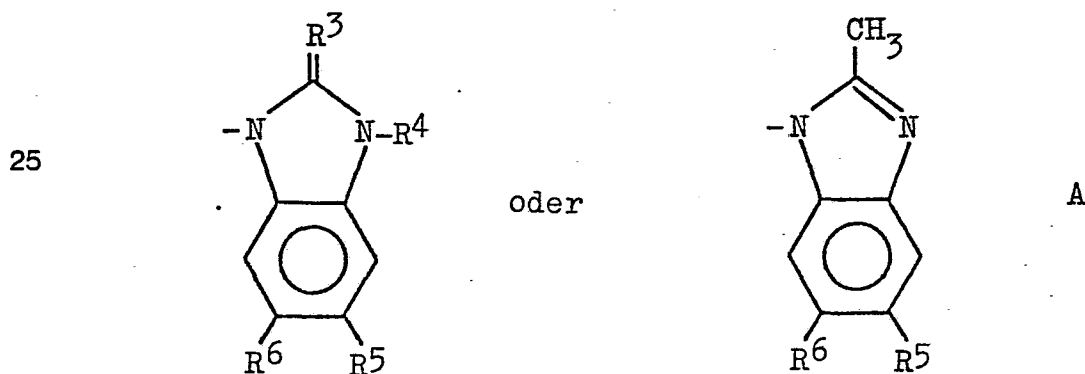
25. Phenyl-chinolizidine gemäss einem der Ansprüche 1-17 als pharmazeutische Wirkstoffe, insbesondere als anti-
psychotische, antiemetische und/oder analgetische Wirk-
stoffe.



26. Verfahren zur Herstellung von Phenyl-chinolizidinen der allgemeinen Formel



- 10 worin X, Y, R^1 und R^2 folgendes bedeuten:
 X: Wasserstoff, Fluor, Chlor, nieder-Alkoxy, nieder-Alkyl oder Trifluormethyl,
 Y: Wasserstoff, Fluor, Chlor, nieder-Alkoxy oder nieder-Alkyl,
 15 R^1 : Hydroxy, nieder-Alkoxy, Acyloxy oder, falls R^2 die nachstehend definierte Gruppe A darstellt, Wasserstoff,
 R^2 : nieder-Alkyl, gegebenenfalls durch Halogen, nieder-Alkoxy oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl,
 20 oder (falls R^1 = Wasserstoff) eine Gruppe A mit der Bedeutung



- 30 mit folgender Bedeutung für R^3 - R^6 :
 R^3 : Sauerstoff oder Schwefel,
 R^4 : Wasserstoff oder nieder-Alkyl,
 R^5 und R^6 unabhängig voneinander: Wasserstoff, Methyl,
 35 Fluor, Chlor, Methoxy, Trifluormethyl oder zusammen $-(CH_2)_4-$,

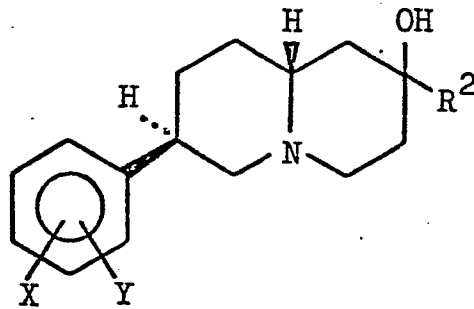
in Form des Racemats oder der Enantiomeren, sowie von Säure-

readditionssalzen solcher Verbindungen, welche Verfahren dadurch gekennzeichnet sind, dass man

1. zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel

5

10

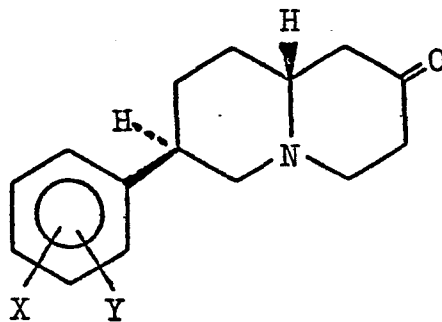


II

worin X, Y und R^2 dasselbe wie oben bedeuten, entweder a) ein Keton der allgemeinen Formel

15

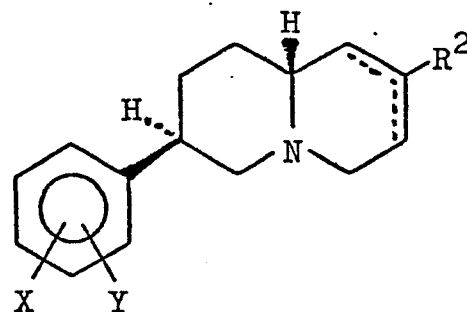
20



V

worin X und Y dasselbe wie oben bedeuten, mit einer metallorganischen, den Rest R^2 liefernden Verbindung umsetzt, und gegebenenfalls das erhaltene Gemisch der Diastereomeren auftrennt, oder b) an die Δ^1 - bzw. Δ^2 -Doppelbindung einer Verbindung der allgemeinen Formel

30



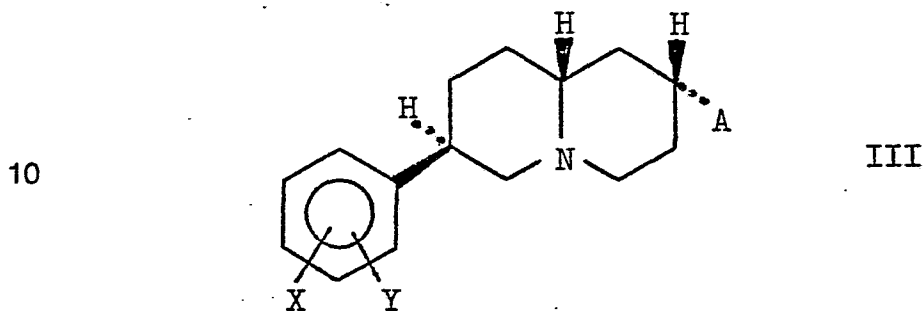
VI

35

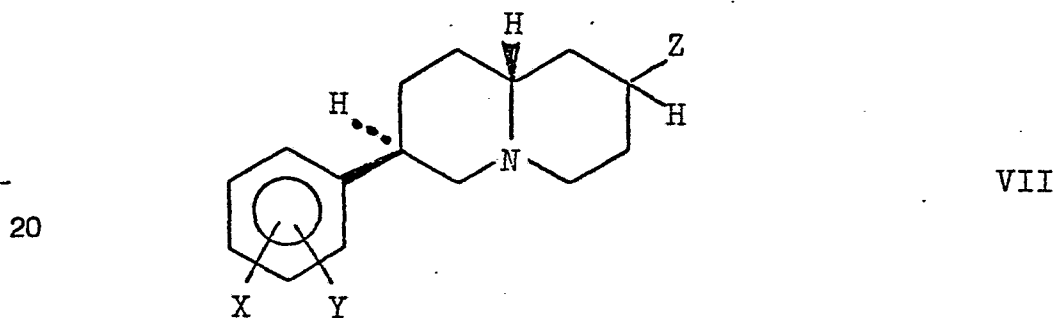
worin X, Y und R^2 dasselbe wie oben bedeuten und die gestrichelte Bindung eine Doppelbindung in 1,2- oder

2,3-Stellung darstellt,
durch Umsetzung mit einem Hydratisierungsmittel Wasser
anlagert, oder dass man

- 5 2. zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



worin X, Y, A und R^3-R^6 dasselbe wie oben bedeuten,
15 eine Verbindung der allgemeinen Formel



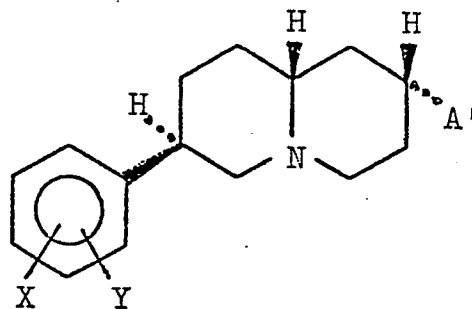
worin X und Y dasselbe wie oben bedeuten und Z eine
abspaltbare Gruppe darstellt,
25 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin A dasselbe wie oben bedeutet,
30 umgesetzt, oder dass man

3. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel

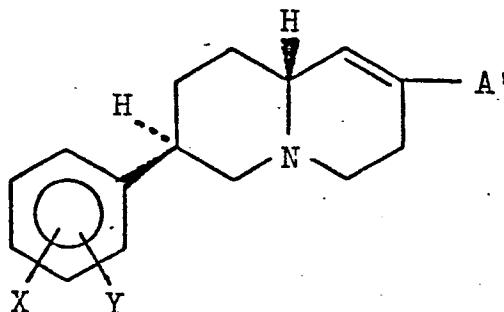
5



III-3

worin X und Y dasselbe wie oben bedeuten und A' wie
A ist, wobei jedoch R^3 Sauerstoff darstellt,
10 eine Verbindung der allgemeinen Formel

15



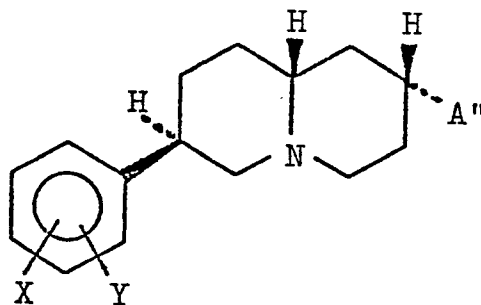
IX

worin X, Y und A' dasselbe wie oben bedeuten,
katalytisch hydriert, oder dass man

20

4. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel

25



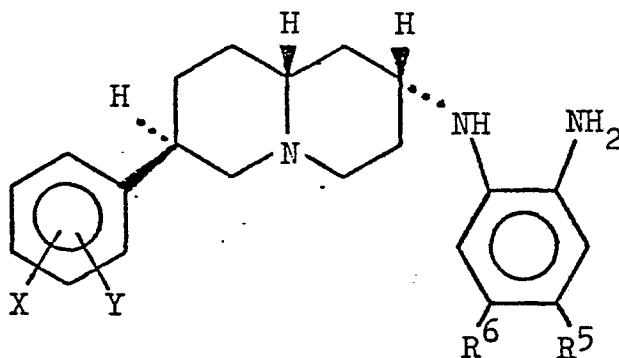
III-4

30

worin X und Y dasselbe wie oben bedeuten und A'' wie
A ist, wobei jedoch R^3 Sauerstoff und R^4 Wasserstoff
darstellt,
ein Phenylen-diamin der allgemeinen Formel

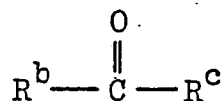
35

5



X

worin X, Y, R⁵ und R⁶ dasselbe wie oben bedeuten,
10 mit einem Cyclisierungsmittel der allgemeinen Formel

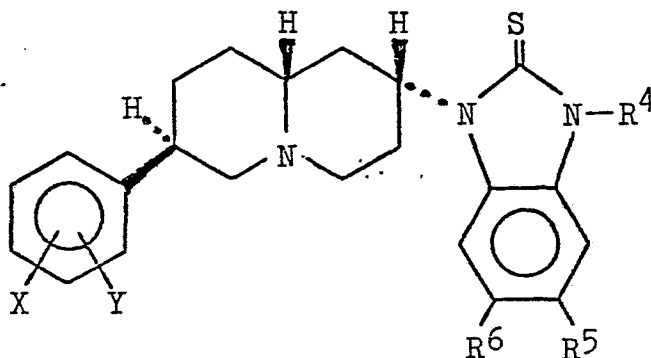


XI

worin R^b und R^c Halogen, Amino oder 1-Imidazolyl
15 bedeuten,
oder mit Essigsäure oder einem Orthoessigsäureester kondensiert, oder dass man

5. zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel
20 mel

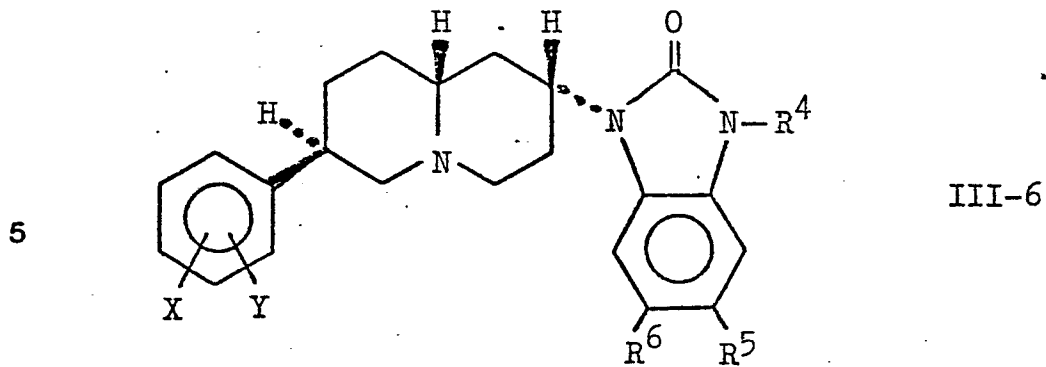
25



III-5

30 worin X, Y sowie R⁴-R⁶ dasselbe wie oben bedeuten,
entweder a) eine entsprechende Oxo-Verbindung der
allgemeinen Formel

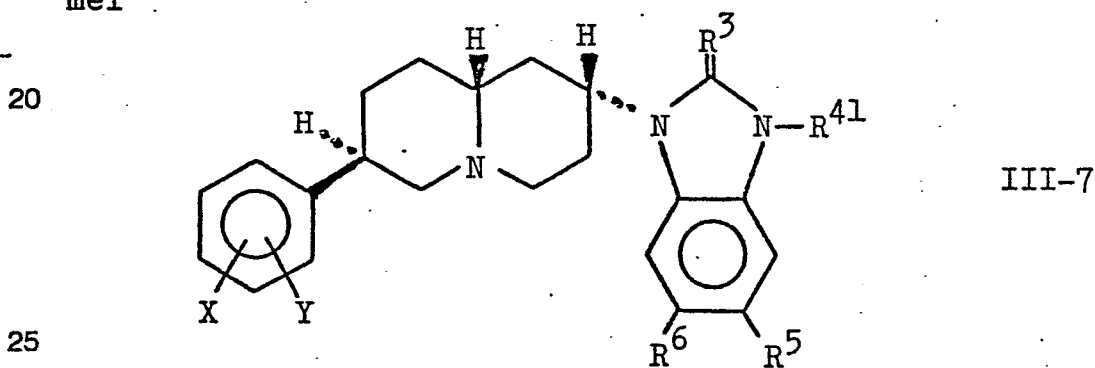
35



10

worin X, Y sowie R^4 - R^6 dasselbe wie oben bedeuten,
mit P_2S_5 umgesetzt, oder b) ein Phenylen-diamin der obigen
allgemeinen Formel X mit Thiophosgen, Thiocarbonyldiimi-
dazol oder CS_2 umgesetzt und anschliessend gegebenenfalls
15 N-alkyliert, oder dass man

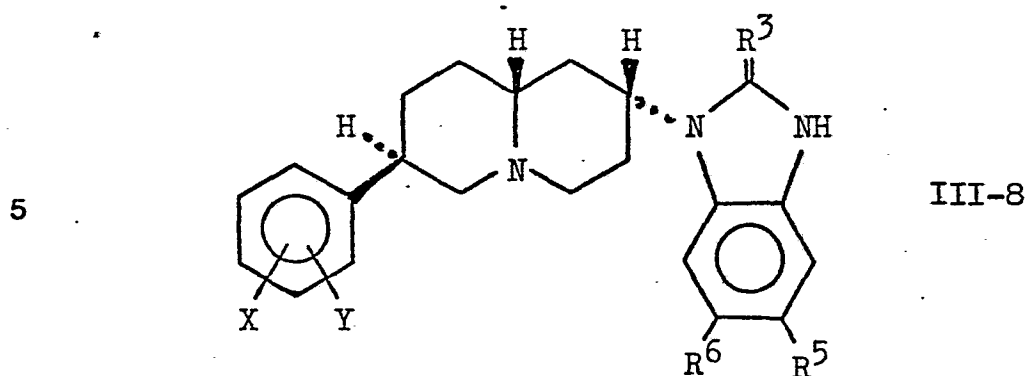
6. zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen For-
mel



worin X, Y, R^3 , R^5 und R^6 dasselbe wie oben bedeuten
und R^{41} nieder-Alkyl darstellt,
eine Verbindung der allgemeinen Formel

30

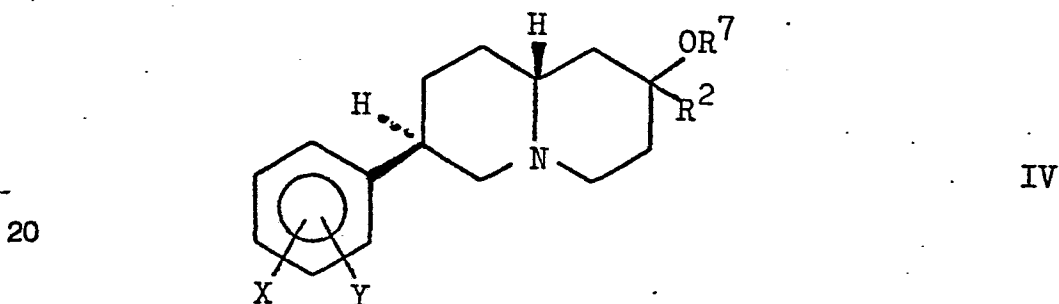
35



10

worin X, Y, R³, R⁵ und R⁶ dasselbe wie oben bedeuten,
N-alkyliert, oder dass man

7. zur Herstellung von Aethern und Estern der allgemeinen
15 Formel

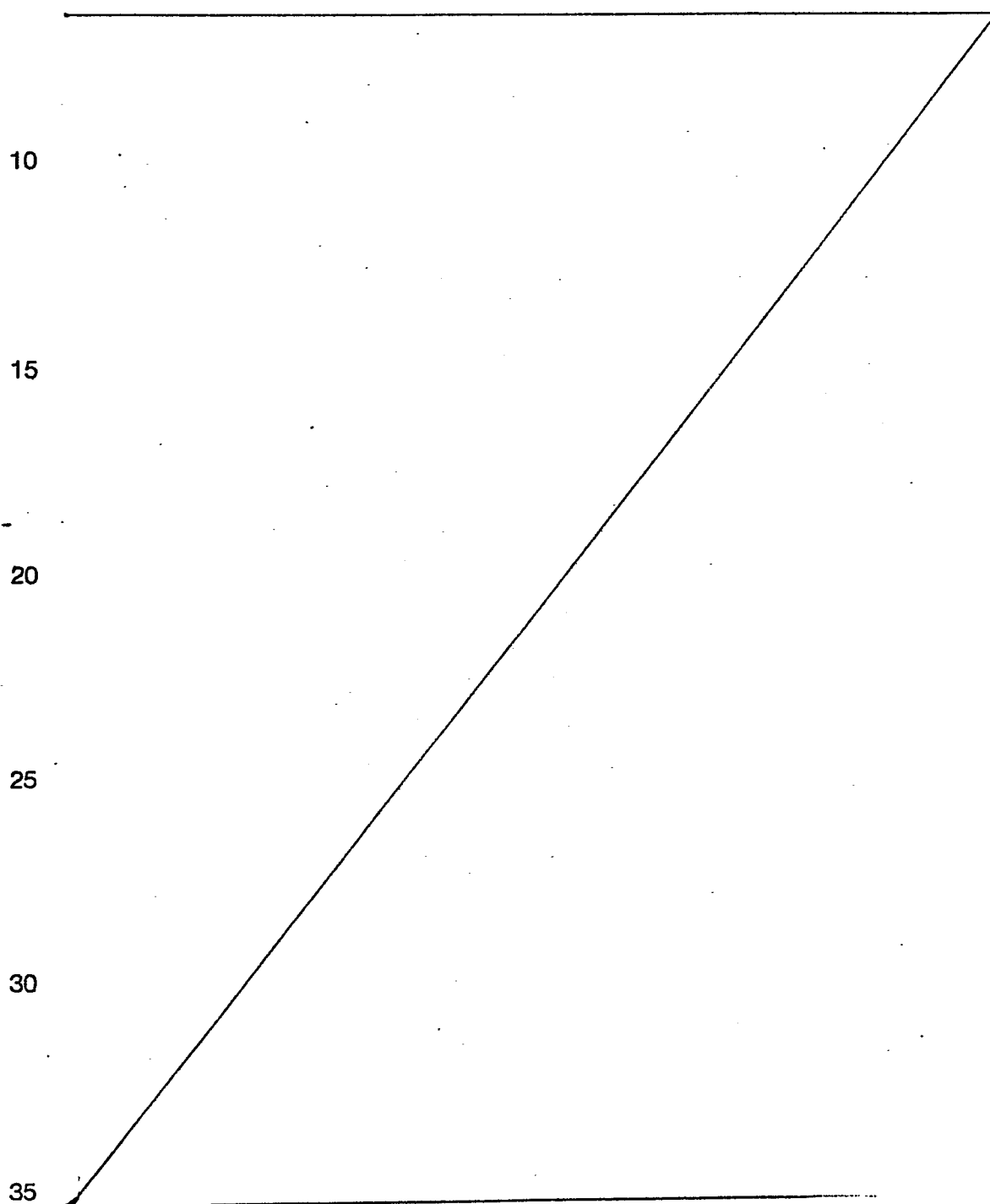


worin X, Y und R² dasselbe wie oben bedeuten und R⁷
nieder-Alkyl oder Acyl darstellt,
25 einen Alkohol der obigen allgemeinen Formel II mit einem
den Rest R⁷ abgebenden Verätherungs- bzw. Veresterungsmit-
tel umgesetzt und dass man erhaltene Racemate gegebenenfalls
spaltet und erhaltene Basen gegebenenfalls in Säureaddi-
tionssalze überführt.

30

35

27. Arzneimittel, insbesondere zur Verwendung als Anti-
psychotica, Antiemetica und/oder Analgetica, enthaltend
ein Phenylchinolizidin der vorstehend angegebenen Formel
I in Form des Racemats oder eines Enantiomeren oder eines
5 Säureadditionssalzes einer solchen Verbindungen.



28. Verwendung der Verbindungen der vorstehend angegebenen Formel I in Form des Racemats oder der Enantiomeren, sowie der Säureadditionssalze solcher Verbindungen bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere von Psychosen, Neurosen, Uebelkeit oder von Schmerz.

10

15

20

25

30

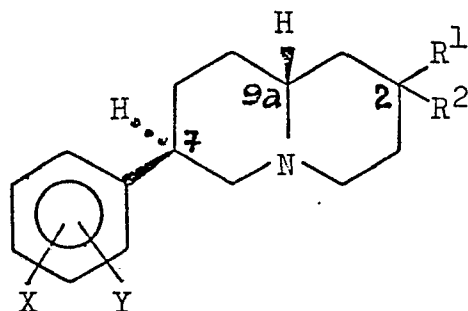
35

Patentansprüche "für Oesterreich"

1. Verfahren zur Herstellung von Phenyl-chinolizidinen der allgemeinen Formel

5

10



I.

worin X, Y, R¹ und R² folgendes bedeuten:

15

X: Wasserstoff, Fluor, Chlor, nieder-Alkoxy, nieder-Alkyl oder Trifluormethyl,

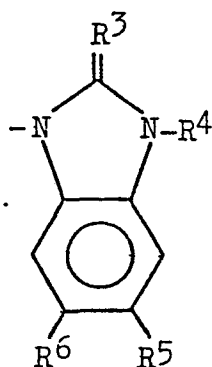
Y: Wasserstoff, Fluor, Chlor, nieder-Alkoxy oder nieder-Alkyl,

20

R¹: Hydroxy, nieder-Alkoxy, Acyloxy oder, falls R² die nachstehend definierte Gruppe A darstellt, Wasserstoff,

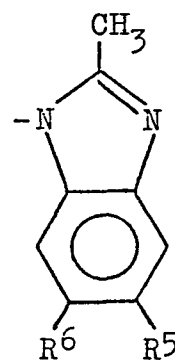
R²: nieder-Alkyl, gegebenenfalls durch Halogen, nieder-Alkoxy oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl, oder (falls R¹ = Wasserstoff) eine Gruppe A mit der Bedeutung

25



oder

30



A

mit folgender Bedeutung für R³-R⁶:

35

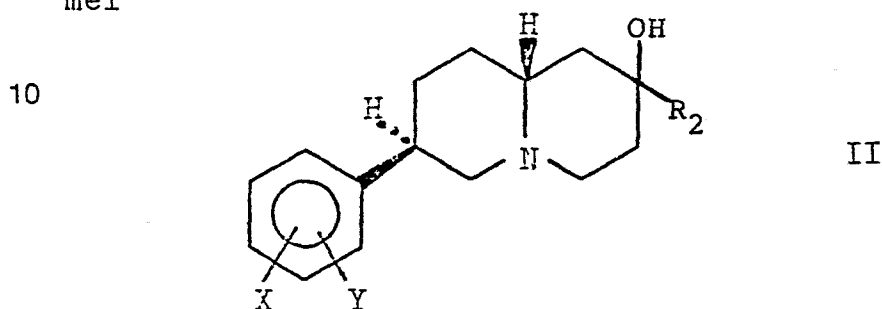
R³: Sauerstoff oder Schwefel,

R⁴: Wasserstoff oder nieder-Alkyl,

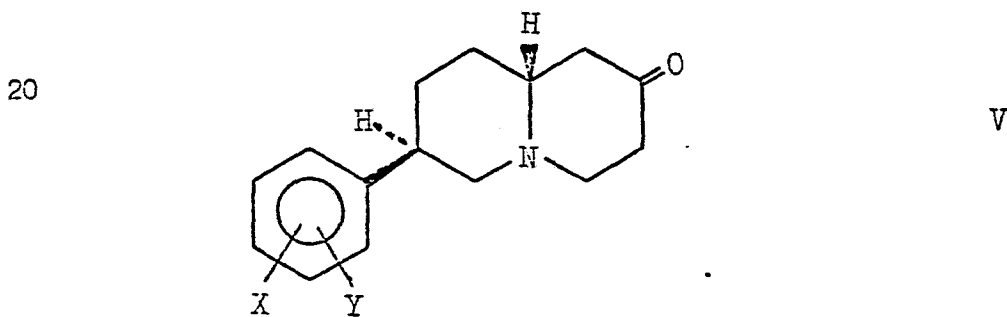
R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander: Wasserstoff, Methyl,

Fluor, Chlor, Methoxy, Trifluormethyl oder zusammen
 $-(CH_2)_4-$,
 in Form des Racemats oder der Enantiomeren, sowie von Säure-
 readditionssalzen solcher Verbindungen, welche Verfahren
 5 dadurch gekennzeichnet sind, dass man

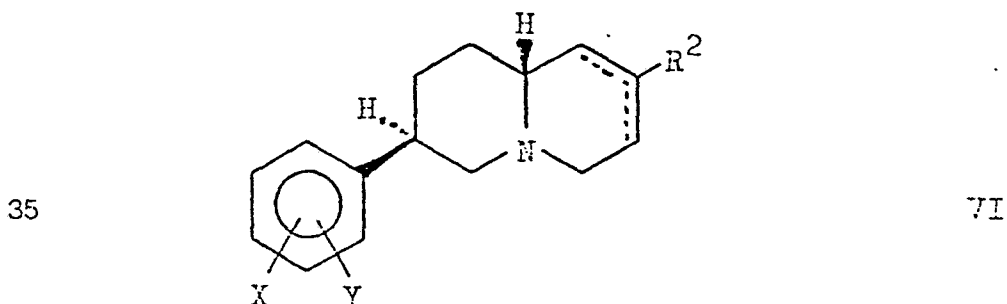
1. zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



15
 worin X, Y und R^2 dasselbe wie oben bedeuten,
 entweder a) ein Keton der allgemeinen Formel

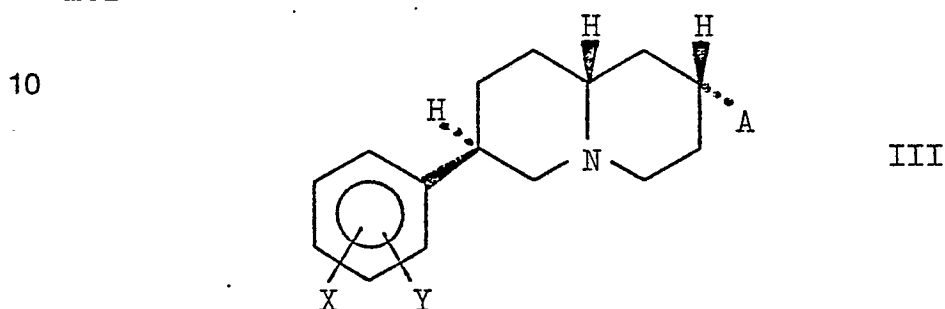


25
 worin X und Y dasselbe wie oben bedeuten,
 mit einer metallorganischen, den Rest R^2 liefernden Verbindung umgesetzt, und gegebenenfalls das erhaltene Gemisch der Diastereomeren auf trennt, oder b) an die Δ^1 - bzw.
 30 Δ^2 -Doppelbindung einer Verbindung der allgemeinen Formel

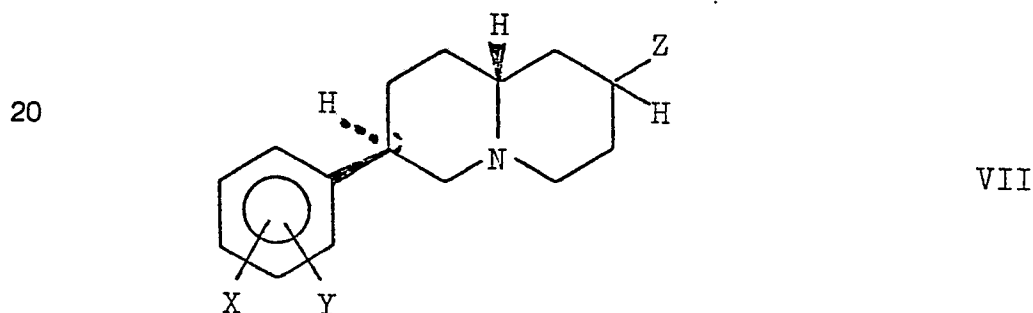


worin X, Y und R^2 dasselbe wie oben bedeuten und die gestrichelte Bindung eine Doppelbindung in 1,2- oder 2,3-Stellung darstellt, durch Umsetzung mit einem Hydratisierungsmittel Wasser
5 anlagert, oder dass man

2. zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



worin X, Y, A und R^3-R^6 dasselbe wie oben bedeuten, eine Verbindung der allgemeinen Formel



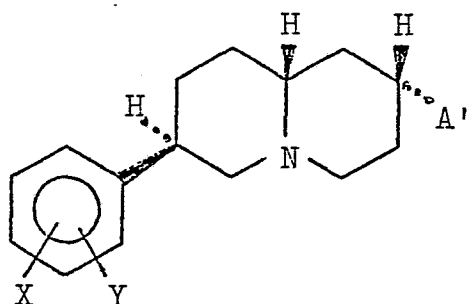
worin X und Y dasselbe wie oben bedeuten und Z eine abspaltbare Gruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



30 worin A dasselbe wie oben bedeuten, umgesetzt, oder dass man

3. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel
35 mel

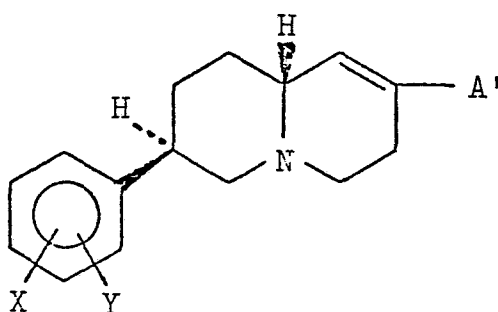
5



III-3

worin X und Y dasselbe wie oben bedeuten und A' wie
A ist, wobei jedoch R³ Sauerstoff darstellt,
10 eine Verbindung der allgemeinen Formel

15



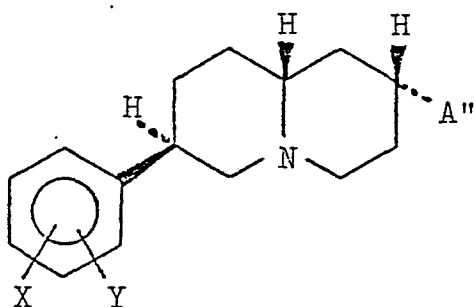
IX

worin X, Y und A' dasselbe wie oben bedeuten,
katalytisch hydriert, oder dass man

20

4. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen For-
mel

25

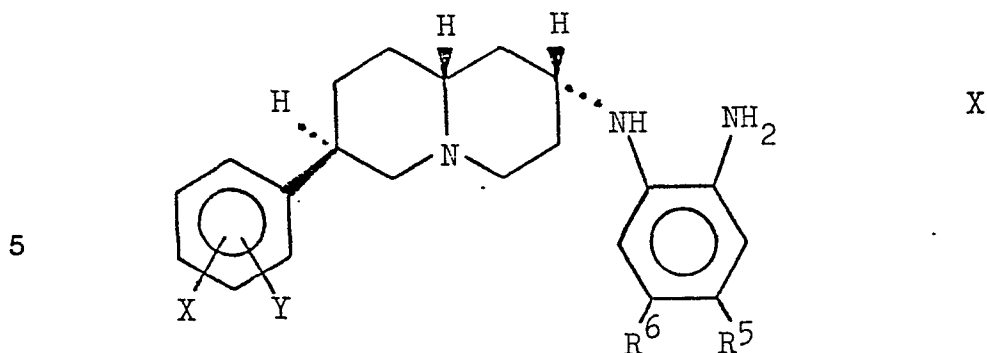


III-4

30

worin X und Y dasselbe wie oben bedeuten und A'' wie
A ist, wobei jedoch R³ Sauerstoff und R⁴ Wasserstoff
darstellt,
ein Phenylen-diamin der allgemeinen Formel

35

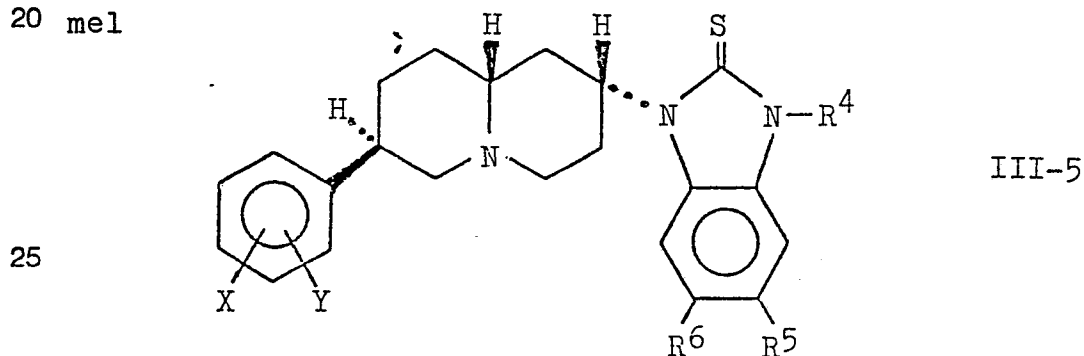


worin X, Y, R⁵ und R⁶ dasselbe wie oben bedeuten,
10 mit einem Cyclisierungsmittel der allgemeinen Formel

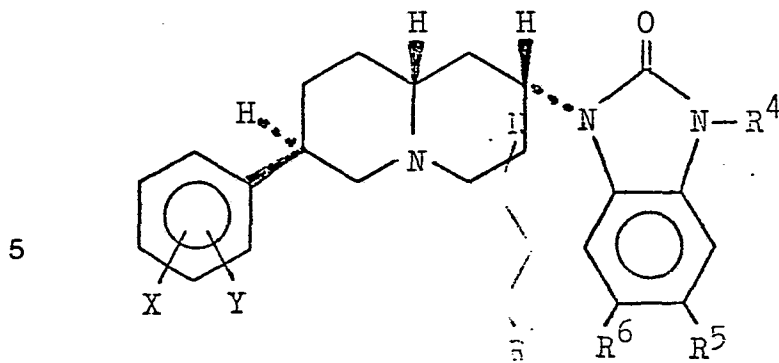


15 worin R^b und R^c Halogen, Amino oder 1-Imidazolyl
bedeuten,
oder mit Essigsäure oder einem Orthoessigsäureester kon-
densiert, oder dass man

5. zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen For-
20 mel

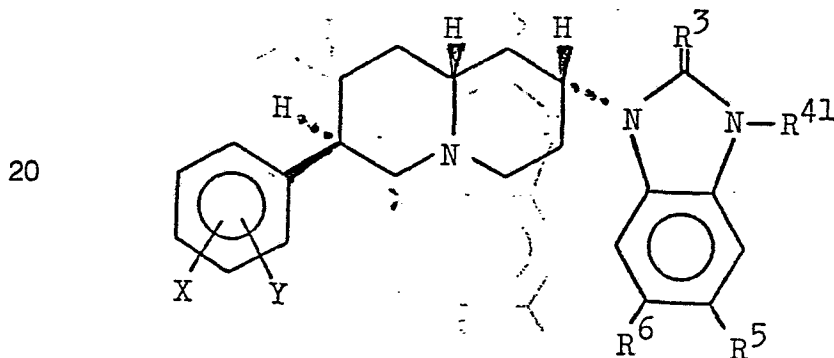


worin X, Y sowie R⁴-R⁶ dasselbe wie oben bedeuten,
entweder a) eine entsprechende Oxo-Verbindung der allge-
30 meinen Formel

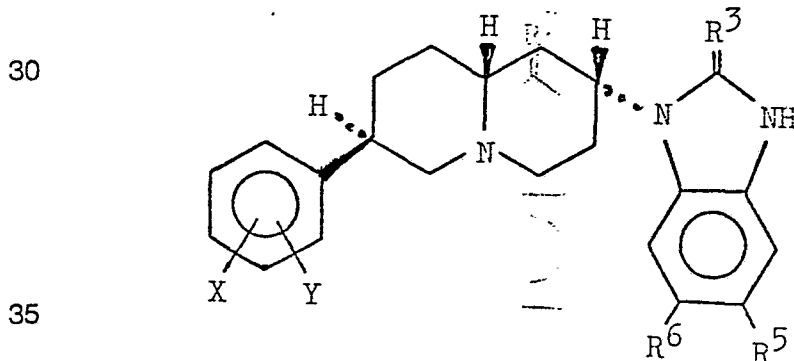


worin X, Y sowie R^4 R^6 dasselbe wie oben bedeuten,
 10 mit P_2S_5 umgesetzt, oder b) ein Phenylen-diamin der obigen
 allgemeinen Formel X mit Thiophosgen, Thiocarbonyldiimida-
 zol oder CS_2 umgesetzt und anschliessend gegebenenfalls
 N-alkyliert, oder dass man

15 6. zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen For-
 mel



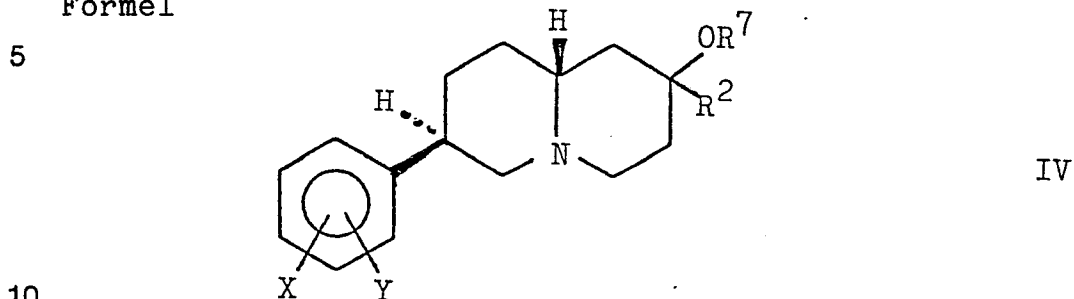
25 worin X, Y, R^3 , R^5 und R^6 dasselbe wie oben bedeuten
 und R^{41} nieder-Alkyl darstellt,
 eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin X, Y, R^3 , R^5 und R^6 dasselbe wie oben bedeuten,

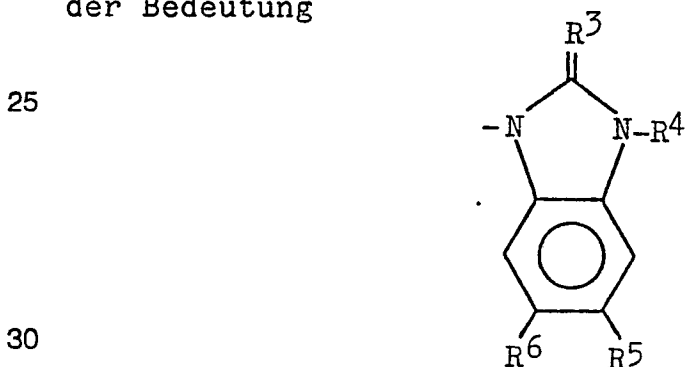
N-alkyliert, oder dass man

7. zur Herstellung von Aethern und Estern der allgemeinen Formel



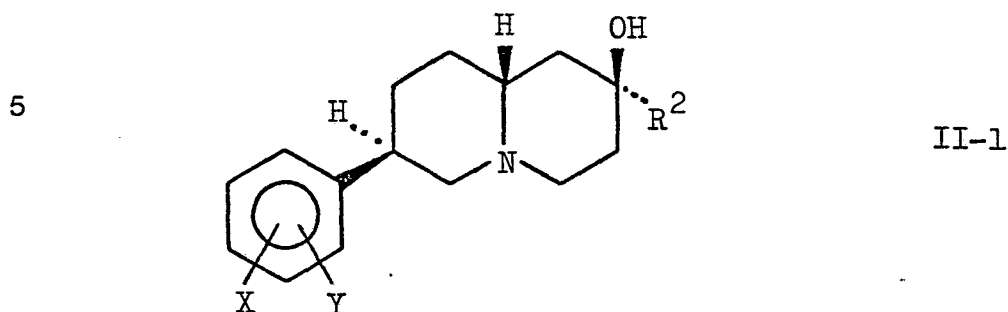
worin X, Y und R^2 dasselbe wie oben bedeuten und R^7 nieder-Alkyl oder Acyl darstellt, einen Alkohol der obigen allgemeinen Formel II mit einem den Rest R^7 abgebenden Verätherungs- bzw. Veresterungs-
15 mittel umsetzt und dass man erhaltene Racemate gegebenenfalls spaltet und erhaltene Basen gegebenenfalls in Säureadditionssalze überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen, worin R^2 nieder-Alkyl, gegebenenfalls durch Halogen, nieder-Alkoxy oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl, oder (falls R^1 = Wasserstoff) eine Gruppe A mit der Bedeutung



darstellt, wobei R^3 und R^4 dasselbe wie in Anspruch 1 bedeuten und R^5 und R^6 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Chlor oder Methoxy darstellen, dadurch
35 gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



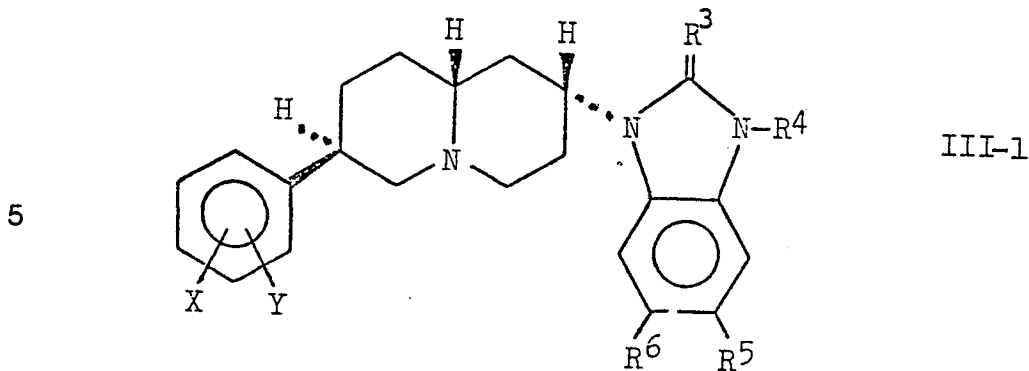
10
worin X, Y und R^2 dasselbe wie in Anspruch 1 bedeuten, in Form des Racemats oder der Enantiomeren, sowie von Säureadditionssalzen solcher Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

4. Verfahren nach Anspruch 3 zur Herstellung von Verbindungen, worin R^2 verzweigtes nieder-Alkyl, X Fluor oder Chlor und Y Wasserstoff, Fluor oder Chlor darstellen, wobei
20 X und Y in ortho- und/oder para-Stellung stehen, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

5. Verfahren nach Anspruch 4 zur Herstellung einer
25 Verbindung, worin R^2 tert. Butyl, X o-Chlor und Y p-Chlor bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

6. Verfahren nach Anspruch 3 zur Herstellung einer
30 Verbindung, worin R^2 tert. Butyl, X p-Trifluormethyl und Y Wasserstoff bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

7. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel
35



10 worin X, Y sowie R^3 - R^6 dasselbe wie in Anspruch 1
bedeuten,
in Form des Racemats oder der Enantiomeren, sowie von Säure-
readditionssalzen solcher Verbindungen, dadurch gekenn-
zeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangs-
15 verbindungen einsetzt.

8. Verfahren nach Anspruch 7 zur Herstellung von Ver-
bindungen, worin X Wasserstoff, o-Fluor oder o-Chlor, Y
Wasserstoff, R^3 Sauerstoff oder Schwefel, R^4 Wasserstoff,
20 R^5 Fluor, Chlor oder Trifluormethyl und R^6 Wasserstoff,
Chlor oder Fluor darstellen, dadurch gekennzeichnet, dass
man entsprechend substituierte Ausgangsverbindungen
einsetzt.

25 9. Verfahren nach Anspruch 8 zur Herstellung einer
Verbindung, worin X o-Chlor, Y Wasserstoff, R^3 Sauerstoff,
 R^4 sowie R^6 Wasserstoff und R^5 Trifluormethyl bedeuten,
dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte
Ausgangsverbindungen einsetzt.

30 10. Verfahren nach Anspruch 8 zur Herstellung einer
Verbindung, worin X o-Fluor, Y Wasserstoff, R^3 Sauerstoff,
 R^4 sowie R^6 Wasserstoff und R^5 Chlor bedeuten, dadurch
gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte
35 Ausgangsverbindungen einsetzt.

11. Verfahren nach Anspruch 7 zur Herstellung einer Verbindung, worin X, Y und R^3 - R^6 eine der folgenden Bedeutungen aufweisen:

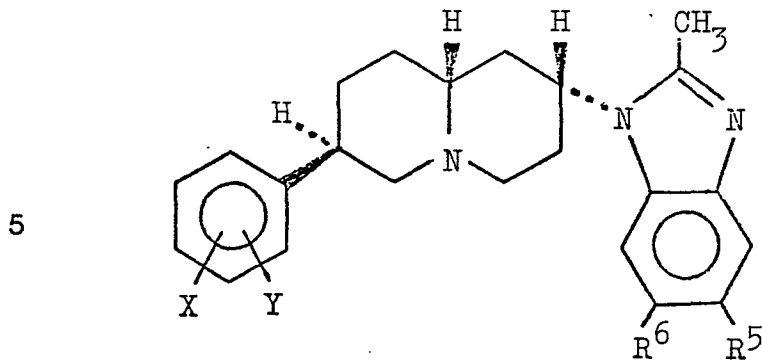
- 5 a) $X = o\text{-Cl}$; Y, R^4 , R^5 , $R^6 = H$; $R^3 = O$
- b) $X = o\text{-Cl}$; Y, $R^4 = H$; $R^3 = O$; R^5 , $R^6 = CH_3$
- c) $X = o\text{-Cl}$; Y, $R^4 = H$; $R^3 = O$; R^5 , $R^6 = Cl$
- d) $X = o\text{-Cl}$; Y, R^5 , $R^6 = H$; $R^3 = O$; $R^4 = CH_3$
- f) $X = o\text{-Cl}$; Y, R^4 , $R^6 = H$; $R^5 = Cl$; $R^3 = O$
- 10 g) $X = o\text{-Cl}$; Y, R^4 , $R^6 = H$; $R^5 = Cl$; $R^3 = S$
- h) $X = o\text{-Cl}$; Y, $R^4 = H$; $R^3 = S$; R^5 , $R^6 = Cl$
- i) $X = o\text{-Cl}$; Y, $R^4 = H$; $R^3 = O$; R^5 und R^6 zusammen $-(CH_2)_4-$
- j) $X = o\text{-F}$; Y, $R^4 = H$; $R^3 = O$; R^5 , $R^6 = CH_3$
- k) $X = o\text{-F}$; Y, $R^4 = H$; $R^3 = O$; R^5 , $R^6 = Cl$
- 15 l) $X = o\text{-F}$; Y, $R^4 = H$; $R^3 = S$; R^5 , $R^6 = Cl$
- m) $X = o\text{-F}$; Y, $R^4 = H$; $R^3 = O$; R^5 und R^6 zusammen $-(CH_2)_4-$
- n) $X = o\text{-F}$; Y, R^4 , $R^6 = H$; $R^5 = CF_3$; $R^3 = O$
- o) $X = o\text{-F}$; Y, R^4 , $R^6 = H$; $R^5 = CF_3$; $R^3 = S$
- q) $X = o\text{-F}$; Y, R^4 , $R^6 = H$; $R^5 = Cl$; $R^3 = S$,

20

dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

12. Verfahren nach Anspruch 7 zur Herstellung von Ver-
25 bindungen, worin R^5 und R^6 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl, Chlor oder Methoxy bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

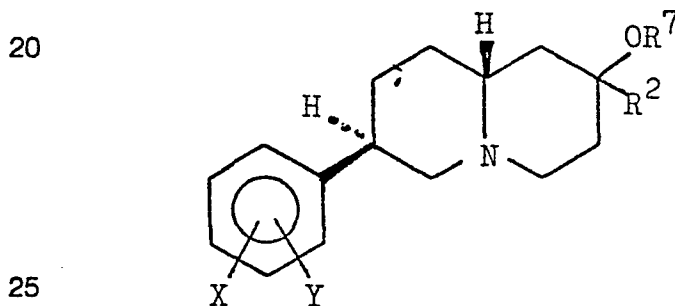
30 13. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



III-2

10 worin X, Y, R⁵ und R⁶ dasselbe wie in Anspruch 1
 bedeuten,
 in Form des Racemats oder der Enantiomeren, sowie von Säure-
 readditionssalzen solcher Verbindungen, dadurch gekennzeichnet,
 15 dass man entsprechend substituierte Ausgangsverbin-
 dungen einsetzt.

14. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



IV

30 worin X, Y und R² dasselbe wie in Anspruch 1 bedeuten und R⁷ nieder-Alkyl oder Acyl darstellt,
 in Form des Racemats oder der Enantiomeren, sowie von Säure-
 readditionssalzen solcher Verbindungen, dadurch gekennzeichnet,
 35 dass man entsprechend substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

15. Verfahren nach Anspruch 14 zur Herstellung einer
 35 Verbindung, worin X und Y Wasserstoff, OR⁷ β -orientiertes Acetoxy und R² n-Butyl bedeuten, dadurch gekennzeichnet,
 dass man entsprechend substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

dungen einsetzt.

16. Verfahren nach Anspruch 14 zur Herstellung einer
Verbindung, worin X und Y Wasserstoff, OR⁷ β -orientier-
5 tes Trifluoracetoxy und R² tert. Butyl bedeuten, dadurch
gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Aus-
gangsverbindungen einsetzt.

17. Verfahren nach Anspruch 14 zur Herstellung einer
10 Verbindung, worin X o-Chlor, OR⁷ α -orientiertes Acetoxy
und R² Phenyl bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man
entsprechend substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

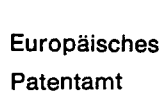
15

20

25

30

35



EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

0012170 Nummer der Anmeldung

EP 79103907.6

EPA Form 1505.1 06.78